RAPHAEL ABEGÃO DE CAMARGO

**Alterações estruturais da face e dos seios paranasais
avaliados por tomografia computadorizada *multislice*
em pacientes com leishmaniose mucosa tratada**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Valdir Sabbaga Amato

Coorientador: Dr. Rui Imamura

**SÃO PAULO
2013**

DEDICATÓRIA

À minha esposa, amiga, companheira e coautora de todas as minhas realizações, Michella, por toda a sua paciência, dedicação e cuidado nestes sete anos em que vivemos separados, porém nunca tão juntos.

Aos meus pais Deise e Lázaro, por terem me ensinado preciosos valores, e por sempre me apoiarem em todos os meus sonhos e projetos.

À minha irmã Bruna, por ter sido minha parceira em todos os momentos bons e ruins de nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Valdir Sabbaga Amato, meu orientador, por ter sido a primeira pessoa a me dar oportunidade no universo científico, por ter acreditado e investido no meu potencial, além da amizade que levarei por toda a vida.

Ao Professor Dr. Rui Imamura, meu coorientador e peça-chave para o andamento deste trabalho, pelo inestimável apoio durante a elaboração da tese. Boa parte deste projeto não seria possível sem a sua ajuda.

Aos Professores Doutores Antônio Carlos Nicodemo, Eloísa Maria Mello Santiago Gebrim e Fábio de Rezende Pinna, pelas excelentes ideias e sugestões durante o exame de qualificação, contribuindo para o enriquecimento do conteúdo deste trabalho.

Ao Dr. Daniel Vaccaro Sumi, por seu comprometimento e dedicação na elaboração dos laudos das tomografias computadorizadas.

Ao meu amigo-irmão Mateus, pelos 13 anos de amizade, desde o primeiro dia de aula da graduação, passando pela residência e agora na pós-graduação.

Aos amigos da Infectologia, Luzinha, Flor, Pri e Vlad, pela incrível convivência que suavizou os três anos de residência.

Aos amigos da residência de Medicina Nuclear, Juninho e Samara, pelas coberturas nos momentos que precisei.

Aos mestres do programa Osirix, Carlos Felipe, Dr. Marcos Santos Lima e Dr. Heitor Naoki Sado, pela generosidade de me ensinarem tudo o que sabiam deste programa de processamento de imagens, fundamental para confecção dos laudos e imagens desta tese.

À Dra. Carla Rachel Ono e Dr. Artur Martins Novaes Coutinho, pela amizade e ensinamentos na residência médica de Medicina Nuclear.

A Roseli e Vania, por todo o preciosismo e paciência com que se dedicam ao programa de pós-graduação de Doenças Infecciosas e Parasitária.

A todos os funcionários da enfermaria e ambulatório de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aos pacientes do Ambulatório de Leishmanioses do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por terem participado desta pesquisa.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referencias: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2012.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS.....	7
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3.1	Aspectos Gerais	13
3.2	Leishmaniose Cutaneomucosa e Mucosa: Aspectos Etiológicos, Epidemiológicos, Clínicos e Diagnósticos	18
3.3	Tratamento da Leishmaniose Mucosa	22
3.4	Manifestações Otorrinolaringológicas na Leishmaniose Mucosa.....	30
3.5	Tomografia Computadorizada <i>Multislice</i>	32
3.6	Anatomia dos Seios Paranasais	36
3.7	Sinusite Crônica e Tomografia Computadorizada	39
3.8	Alterações Tomográficas do Nariz e Seios Paranasais nas Doenças Granulomatosas.....	43
4	MÉTODOS	47
4.1	Casuística	49
4.2	Área.....	49
4.3	Aspectos Éticos.....	50
4.4	Diagnóstico	51
4.5	Terapêutica Utilizada	55
4.6	Seguimento dos Pacientes	56
4.7	CrITÉRIOS de Inclusão e Exclusão	57
4.8	Tomografias Computadorizadas <i>Multislice</i>	58
4.9	Revisão de Prontuários.....	61
4.10	Grupo Controle.....	62
4.11	Análise Comparativa Entre os Grupos (Leishmaniose mucosa x Controle).....	63
4.12	Análise Comparativa Entre os Pacientes do Grupo leishmaniose mucosa.....	63
4.13	Análise Estatística	64

5	RESULTADOS	67
5.1	Avaliação Comparativa Entre as Características dos Pacientes do Grupo Leishmaniose mucosa e Controle	69
5.1.1	Dados gerais	69
5.1.2	Principais achados das tomografias computadorizadas dos seios paranasais	70
5.1.3	Grau de opacificação dos seios paranasais	74
5.1.4	Mediana do score de Lund-Mackay	77
5.1.5	Análise do score de Lund-Mackay por gráfico de boxplot	77
5.2	Avaliação Comparativa Entre as Características dos Pacientes do Grupo Leishmaniose mucosa com Score de Lund-Mackay < 4 e ≥ 4	79
5.2.1	Dados gerais	79
5.2.2	Comparação dos achados tomográficos encontrados entre os pacientes do grupo leishmaniose mucosa	80
5.2.3	Comparação do grau de opacificação dos seios paranasais entre os pacientes do grupo leishmaniose mucosa	81
5.2.4	Tempo de evolução até o primeiro tratamento, gravidade da doença e dos sintomas no momento do diagnóstico entre os pacientes do grupo Leishmaniose mucosa	84
5.2.5	Número de tratamentos realizados e tipo de medicamento utilizado entre os pacientes do grupo leishmaniose mucosa	86
5.2.6	Mediana do score de Lund-Mackay	87
5.2.7	Análise do score de Lund-Mackay por gráfico de boxplot	87
6	DISCUSSÃO	89
7	CONCLUSÕES	117
8	ANEXOS	121
9	REFERÊNCIAS	133
	APÊNDICE	163

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
ELISA	- Ensaio imunoenzimático
FLAB	- Formulações lipídicas da anfotericina B
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IDRM	- Intradermorreação de Montenegro
IQR	- Intervalo interquartilico
LM	- Leishmaniose mucosa
LRV1	- <i>Leishmania</i> RNA vírus
LTA	- Leishmaniose tegumentar americana
LV	- Leishmaniose visceral
PACS	- <i>Picture Archival and Communication System</i>
PBS	- <i>Phosphate Buffered Saline</i>
PCR	- Reação em cadeia da polimerase
RIFI	- Reação de imunofluorescência indireta
Sb ⁺⁵	- Antimoniais pentavalentes
TC	- Tomografia computadorizada
TCM	- Tomografia computadorizada <i>multislice</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	(A-D) Tomografia computadorizada <i>multislice</i> com janela óssea, cortes coronal (A), axial (B, C e D) e sagital (E), demonstrando a anatomia dos seios paranasais, incluindo os óstios de drenagem	38
Figura 2 -	Exemplo de intervalo interquartilico	65
Figura 3-	(A-F) Tomografia computadorizada <i>multislice</i> com janela óssea, cortes axiais, demonstrando erosão da asa nasal esquerda (A), extensa erosão do septo nasal, associado a espessamento do revestimento das fossas nasais (B), obliteração completa do seio maxilar esquerdo com espessamento de suas paredes ósseas (osteíte-C), obliteração completa das células etmoidais (D), espessamento difuso das asas nasais com o colapso da pirâmide nasal (E). Tomografia computadorizada mostra integridade do septo e pirâmide nasal em um paciente normal (F)	71
Figura 4 -	(A, C e E) Tomografia computadorizada <i>multislice</i> com reformatação em <i>volume rendering</i> mostra espessamento difuso das asas nasais com desabamento da pirâmide nasal, (B e E) TC axial e (D) TC sagital com janela para partes moles demonstrando erosão do septo nasal, com espessamento difuso das asas nasais e desabamento da pirâmide nasal	72
Figura 5 -	(A-F) Tomografia computadorizada <i>multislice</i> com reformatação em <i>volume rendering</i> mostra espessamento difuso das asas nasais com desabamento da pirâmide nasal em ângulos diferentes	73
Figura 6 -	(A-D) Tomografia computadorizada <i>multislice</i> dos seios paranasais com janela óssea, cortes coronal (A), axial (B e C) e sagital (D e E), demonstrando obliteração completa pansinusal; complexo ostiomeatal direito (A), seios maxilares (B), seio frontal (C, D e E1), células etmoidais (D1 e E2) e seio esfenoidal (D2)	76

- Figura 7 - (A-D) Tomografia computadorizada *multislice* com janela óssea, cortes axiais, demonstrando ampla erosão do septo nasal, associado a espessamento do revestimento das fossas nasais, obliteração completa dos seios maxilares com espessamento de suas paredes ósseas (A); obliteração completa das células etmoidais anteriores e posteriores à esquerda e espessamento mucoso à direita, associado a espessamento de suas paredes ósseas (osteíte) (B); erosão do osso nasal e do ducto nasolacrimonial à esquerda (C); obliteração completa do seio frontal à esquerda associado a osteíte inflamatória de suas paredes (D) 83
- Figura 8 - (A, B e C) Tomografia computadorizada *multislice* com reformatação em *volume rendering* mostra erosão da asa nasal esquerda. TC axial (D) e sagital (E) com janela de partes moles demonstrando erosão da asa nasal esquerda (setas), com espessamento das fossas nasais e seio maxilar esquerdo, e (F) corte sagital mostrando a asa nasal contralateral preservada..... 97
- Figura 9 - (A, B e C) Tomografia computadorizada *multislice* com reformatação em *volume rendering* , mostra espessamento difuso das asas nasais com desabamento da pirâmide nasal. TC axial (D, E e F) com janela óssea demonstra extensa erosão do septo nasal, espessamento mucoso dos seios maxilares associado a esclerose das paredes ósseas dos seios paranasais (osteíte) (D e E). Nota-se ainda erosão óssea das células etmoidais anteriores (seta), associado a espessamento mucoso da cavidade nasal e células etmoidais posteriores (F) 98
- Figura 10 - (A-F) Tomografia computadorizada *multislice* com reformatação em *volume rendering* mostra espessamento difuso das asas nasais com desabamento da pirâmide nasal (A, B e C), e erosão do osso nasal (E - seta verde)..... 101
- Figura 11 - (A e C) Tomografia computadorizada *multislice* com reformatação em *volume rendering* da mesma paciente da Figura 10 mostra espessamento difuso das asas nasais com desabamento da pirâmide nasal (A), e erosão do osso nasal (C - seta verde). (B e D) TC axial janela de partes moles (B) demonstrando ampla erosão do septo nasal, associado a espessamento difuso das asas nasais, obliteração completa do seio maxilar esquerdo e espessamento mucoso à direita (1C). Janela óssea (D) além do espessamento das paredes ósseas das cavidades paranasais, notar a erosão do osso nasal à esquerda (mesmo local da imagem em *volume rendering*, seta verde em C)..... 102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados gerais dos pacientes incluídos no estudo	70
Tabela 2 -	Achados das tomografias computadorizadas dos seios da face dos grupos leishmaniose mucosa e controle.....	74
Tabela 3 -	Grau de opacificação dos seios paranasais dos grupos leishmaniose mucosa e Controle (score de Lund-Mackay modificado)	76
Tabela 4 -	Mediana e intervalo interquartil do score de Lund-Mackay dos grupos leishmaniose mucosa e controle.....	77
Tabela 5 -	Dados gerais dos pacientes do grupo leishmaniose mucosa.....	79
Tabela 6 -	Localização da doença e lesão cutânea prévia.....	80
Tabela 7 -	Achados das tomografias computadorizadas dos seios da face do grupo leishmaniose mucosa	81
Tabela 8 -	Grau de opacificação dos seios paranasais do grupo Leishmaniose mucosa	82
Tabela 9 -	Tempo de sintomas até o primeiro tratamento, gravidade da doença e dos sintomas no momento do diagnóstico.....	85
Tabela 10 -	Número de tratamentos realizados e tipo de medicamento utilizado.....	86
Tabela 11 -	Mediana e intervalo interquartil do score de Lund-Mackay dos pacientes do grupo leishmaniose mucosa.....	87

RESUMO

CAMARGO RA. *Alterações estruturais da face e dos seios paranasais avaliados por tomografia computadorizada multislice em pacientes com leishmaniose mucosa tratada* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: No Brasil, a leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma importante antroponose endêmica na maioria das regiões do país. Apesar da expansão da doença nos últimos anos, a LTA continua a ser uma doença negligenciada. A leishmaniose mucosa (LM) tem como principal agente causador a *Leishmania (V.) brasilienses*, e habitualmente ocorre meses ou anos após a infecção cutânea sintomática ou assintomática. Aproximadamente 5% dos pacientes com leishmaniose cutânea não tratada adequadamente irão desenvolver a LM, forma que causa importante morbidade aos pacientes. A LM é uma doença progressiva, que acomete cartilagens e estruturas ósseas da face, faringe e laringe. Complicações associadas à leishmaniose mucosa já foram descritas, embora não existam estudos que avaliem as alterações estruturais da face e seios paranasais utilizando métodos radiológicos e que estimem a prevalência de sinusopatia nesta população ou que a compare com a população geral. **Objetivo:** Avaliar o grau de opacificação dos seios paranasais em pacientes com leishmaniose mucosa tratada, assim como eventuais alterações anatômicas na face associadas à LM, através de tomografia computadorizada *multislice* (TCM) dos seios paranasais e comparar os achados encontrados nesta população com um grupo controle formado por pacientes que realizaram TCM de órbita. Este estudo também tem o escopo de determinar a prevalência de sinusopatia crônica nos pacientes com LM pós-tratamento, bem como encontrar prováveis variáveis preditoras que possam estar relacionadas com a gravidade da sinusopatia e das alterações tomográficas encontradas. **Métodos:** Foram avaliados 54 pacientes com LM tratada, que foram submetidos à TCM dos seios da face, e comparados com grupo controle de 40 pacientes que realizaram TCM de órbita. A análise das tomografias foi realizada a partir de reconstruções multiplanares nos planos axial, coronal e sagital. Foram avaliados o grau de opacificação (sinusopatia) dos seios paranasais, bem como a existência de eventuais alterações na face que

pudessem estar relacionadas à LM. O grau de sinusopatia foi estabelecido seguindo-se os critérios de Lund-Mackay, segundo os quais foram atribuídos um valor para o grau de opacificação de cada sistema sinusal e dos complexos ostiomeatais, comparando o score dos casos com o dos controles. Posteriormente foi realizada uma análise comparativa entre os pacientes do grupo leishmaniose mucosa, que foram divididos em dois subgrupos, de acordo com a presença (Lund-Mackay ≥ 4) ou ausência (Lund-Mackay < 4) de doença sinusal, sendo 40 e 14 pacientes respectivamente. Após esta divisão foram feitas análises univariadas exploratórias em busca de variáveis preditoras que pudessem estar associadas com uma maior gravidade de sinusopatia apresentada. O nível de significância foi estabelecido com $p < 0,05$. **Resultados:** Quarenta dos 54 pacientes com antecedente de LM (74,1%) apresentaram score tomográfico compatível com sinusopatia crônica (Lund-Mackay ≥ 4). Os pacientes do grupo leishmaniose mucosa apresentaram maior score de Lund-Mackay que os pacientes do grupo controle, bem como maior número de alterações na TCM dos seios paranasais, provavelmente associadas à leishmaniose. Estes pacientes também apresentaram graus mais severos de opacificação parcial e espessamento mucoso pansinusal 23/54 (42.6%). Além disso, opacificação total de pelo menos um dos seios paranasais só foi observada nos pacientes do grupo leishmaniose mucosa. Os pacientes com leishmaniose com score de Lund-Mackay ≥ 4 apresentaram maior tempo de sintomas até o primeiro tratamento e doença mais grave no momento do diagnóstico, sendo portanto prováveis variáveis preditoras de gravidade da sinusopatia. **Conclusão:** As tomografias computadorizadas dos seios paranasais dos pacientes com LM apresentaram diversas alterações estruturais, demonstrando o poder destrutivo desta doença. A alta prevalência de sinusite crônica observada nas tomografias computadorizadas desses pacientes quando comparados ao grupo controle, sugere que a LM pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de sinusite crônica nesta população. Sexo masculino, tempo de sintomas até o primeiro tratamento e gravidade da LM no momento do diagnóstico podem ser consideradas prováveis variáveis preditoras de sinusite crônica nesses pacientes.

Descritores: Leishmania. *Leishmania braziliensis*. Leishmaniose mucocutânea. Tomografia computadorizada multidetectores. Seios paranasais.

SUMMARY

CAMARGO RA. *Facial structure alterations and abnormalities of the paranasal sinuses on multidetector computed tomography scans of patients with treated mucosal leishmaniasis* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introduction: American tegumentary leishmaniasis (ATL) is an important anthroponosis that is endemic in most regions in Brazil. Despite the spread of the disease in recent years, ATL remains a neglected disease. Mucosal leishmaniasis (ML) is mainly caused by *Leishmania (V.) brasiliensis* agent, and usually occurs months or years after symptomatic or asymptomatic skin infection. Approximately 5% of patients with untreated cutaneous leishmaniasis will develop ML, a presentation that causes significant morbidity to patients. The mucosal leishmaniasis is a progressive disease that affects cartilage and bone structures of the nose and paranasal sinuses as well as other upper respiratory tract structures. Complications associated with ML have been described, but there is a lack of studies which evaluate the structural changes of the nose and paranasal sinuses in ML using radiological methods. **Objective:** To assess the degree of opacification of the paranasal sinuses in patients with treated mucosal leishmaniasis as well as any anatomic changes in the face associated with ML through multidetector computed tomography scans (MDCT) of the sinuses, and compare the findings in this population with a control group. This study also aims at determining the prevalence of chronic sinusitis in patients with treated ML as well as finding probable predictive variables that may be related to the severity of sinus disease and CT findings. **Methods:** We evaluated 54 patients with treated ML who were submitted to MDCT of the sinuses, and compared with a control group of 40 patients who underwent MDCT of orbit. Analysis of the scans was performed from multiplanar reconstructions in the axial, coronal and sagittal views. The degree of sinus disease was assessed according to the Lund-Mackay criteria, in which a value was assigned to the degree of opacification of each sinus system and ostiomeatal complexes, and the scores from the mucosal leishmaniasis group were compared to the control group. A comparative analysis was then performed among patients in the mucosal leishmaniasis group, who were

divided into 2 subgroups according to the presence (Lund-Mackay ≥ 4) or absence (Lund-Mackay < 4) of sinus disease, with 40 and 14 patients respectively. Following this subdivision, exploratory univariate analysis were performed to identify predictive variables that could be associated to the presentation of greater severity of sinus disease. The level of significance was defined as $p < 0.05$. **Results:** Forty of the 54 patients with a history of ML (74.1%) had a tomographic score compatible with chronic sinusitis (Lund-Mackay ≥ 4). CT scans in the leishmaniasis and control groups demonstrated significant differences in terms of facial structural alterations. Patients from the mucosal leishmaniasis group showed more severe levels of partial opacification and pan sinus mucosal thickening 23/54 (42.6%), furthermore complete opacification of at least one paranasal sinus was only observed in the leishmaniasis group. Patients from the mucosal leishmaniasis group with Lund-Mackay score ≥ 4 presented greater length of symptoms before treatment and more severe presentation of the disease at the diagnosis. **Conclusion:** CT scans of the sinus of patients with ML also presented several structural alterations, expressing the prominent destructive feature of the disease. The higher prevalence of chronic rhinosinusitis observed in CT scans of patients with treated ML in this study when compared to the control group suggests that ML can be seen as a risk factor for chronic rhinosinusitis in this population. Male sex, having the disease for more than two years before first treatment and/or a more severe presentation of ML at diagnosis, can be considered as predictive variables of chronic sinusitis in these patients.

Descriptors: Leishmania. *Leishmania braziliensis*. Mucosal leishmaniasis. Multidetector computed tomography scans. Paranasal sinus.

As leishmanioses são antroponoses que constituem um grave problema de saúde pública por representarem um complexo de doenças com relevante espectro clínico e diversidade epidemiológica. A Organização Mundial da Saúde estima que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco, de modo que aproximadamente dois milhões de novos casos das diferentes formas clínicas sejam registrados anualmente (Desjeux, 2001; Hotez, 2007; WHO, 2010).

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) atinge endemicamente uma grande extensão do território brasileiro, expandindo-se para novas áreas a cada ano (Dorval *et al.*, 2006). No entanto, apesar do aumento global de sua incidência, a LTA continua a ser uma doença negligenciada e de pouco interesse por parte das autoridades públicas de saúde e de profissionais que possam implementar atividades de pesquisa, prevenção e controle da doença (Reithinger *et al.*, 2007).

A leishmaniose tegumentar pode se expressar mais comumente como lesão única (forma cutânea localizada), lesões disseminadas acneiformes (forma cutânea disseminada), lesões cutâneas extensas e grosseiras (forma cutânea difusa) e a forma mucosa, que ocorre meses ou anos após uma lesão cutânea inicial (Gutierrez *et al.*, 1991; Marzochi, 1992; Marzochi e Marzochi, 1994).

Aproximadamente 5% dos pacientes com a forma cutânea irão desenvolver a leishmaniose mucosa (LM), forma mais grave de leishmaniose tegumentar, que pode causar a destruição progressiva de cartilagens e estruturas ósseas da face, faringe e laringe, culminando muitas vezes com perfuração de septo (Marsden, 1984; Herwaldt, 1999; Murray *et al.*, 2005). Nos casos mais graves com o acometimento da faringe e/ou laringe, existe a possibilidade de ocorrer aspiração ou obstrução das vias aéreas, com risco de vida para o paciente (Amato *et al.*, 1995; Boaventura *et al.*, 2006; Di Lella *et al.*, 2006).

Em razão de sua distribuição demográfica e alto grau de morbidade ocasionado pela forma mucosa, que se traduz não apenas em alterações estéticas, mas também promovem alterações na funcionalidade da drenagem habitual dos seios paranasais, a LM pode ser considerada um sério problema de saúde pública, cujo tratamento deve ser iniciado logo após o diagnóstico (Brasil, 2007).

Geralmente, a lesão mucosa inicial surge no septo nasal e o seu curso é imprevisível, apresentando-se com envolvimento latente ou podendo até mesmo perfurar o septo ou disseminar pela região da orofaringe, hipofaringe e traqueia (Amato *et al.*, 1995; Di Lella *et al.*, 2006). O acometimento nasal pode levar a alterações da drenagem dos seios paranasais, levando a sinusites crônicas além da desfiguração facial tardia devido à destruição do septo nasal, conforme demonstrado em estudo publicado sobre as sequelas crônicas da doença utilizando a tomografia computadorizada dos seios paranasais (Camargo *et al.*, 2010).

Embora complicações associadas à leishmaniose mucosa já tenham sido descritas, não existem estudos na literatura sobre a prevalência de sinusite crônica em pacientes com leishmaniose mucosa, seja na forma ativa ou inativa com sequelas, ou que as comparem com a população geral. Na população europeia, a prevalência da sinusite crônica identificada em recente estudo multicêntrico foi de 10,9%, com a diferença entre os países variando de 6,9 a 27,1% (Hastan *et al.*, 2011). Outro estudo epidemiológico, realizado na cidade de São Paulo no ano de 2011, encontrou uma prevalência de rinossinusite crônica de 5,51%, o que representa mais de 500.000 indivíduos afetados por esta condição no município (Pilan *et al.*, 2012). Pouco se conhece, no entanto a respeito da prevalência de sinusopatia crônica na população brasileira geral, assim como na população com leishmaniose mucosa, embora as queixas mais comuns relatadas por estes pacientes compreendam obstrução nasal, coriza, epistaxe, drenagem posterior e rinorreia (Amato *et al.*, 2009). Observa-se ainda uma escassez de estudos descritivos sobre as alterações anatômicas e estruturais da face e seios paranasais utilizando métodos radiológicos em pacientes com LM (Camargo, *et al.*, 2010; Viglianesi *et al.*, 2011).

Destarte, a referida escassez de estudos na literatura que avaliem radiologicamente complicações locais e alterações anatômicas e estruturais dos seios paranasais em pacientes com leishmaniose mucosa, bem como os prejuízos que as essas alterações anatômicas e funcionais podem causar na qualidade de vida desta população, orientaram a condução deste estudo.

a) Avaliar as alterações estruturais da anatomia da face, através da tomografia computadorizada *multislice* (TCM) em pacientes com leishmaniose mucosa tratada.

b) Avaliar as alterações estruturais da anatomia dos seios paranasais, através da TCM em pacientes com leishmaniose mucosa tratada.

c) Comparar os achados radiológicos encontrados na população estudada com um grupo controle formado por pacientes que realizaram TCM de órbita.

d) Determinar a prevalência de rinossinusite crônica através da TCM de seios paranasais em pacientes com LM tratada.

e) Encontrar prováveis variáveis preditoras que possam estar relacionadas com a gravidade da sinusopatia e das alterações tomográficas encontradas nos pacientes com história de LM.

f) Avaliar o uso da TCM como ferramenta diagnóstica e de acompanhamento dos pacientes com LM.

REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ASPECTOS GERAIS

As Leishmanioses são enfermidades causadas por diversas espécies de protozoários digenéticos da ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanomastidae*, e gênero *Leishmania*, que acometem o homem e diferentes espécies de animais silvestres e domésticos, assim como os seus vetores (dípteros e hemípteros) (Furtado, 1989). Nos casos em que ocorre o envolvimento de pele ou mucosas por algumas espécies do gênero *Leishmania*, denomina-se Leishmaniose tegumentar americana em razão de sua distribuição através dos trópicos, desde 30° N (sul do Texas, nos Estados Unidos) até 30° S (ao norte da Argentina) (Vegas-Kerdel e Kerdel, 1992). E, dada a crescente popularidade da América do Sul como destino turístico, aumentam também os relatos na literatura do diagnóstico de LTA em viajantes recém-chegados deste continente (Schwartz *et al.*, 2006).

O flebótomo do gênero *Lutzomyia* é considerado o principal vetor responsável pela transmissão da leishmaniose no Novo Mundo, com mais de 25 espécies presentes na América do Sul (Furtado, 1989; Killick-Kendrick, 1999). A leishmania é um parasito intracelular obrigatório, que se multiplica nas células do sistema fagocítico mononuclear de mamíferos suscetíveis. Este microrganismo pode se apresentar na forma amastigota e promastigota. A forma promastigota habita o segmento anterior do tubo

digestivo do flebótomo (Larson e Mardsden, 1987; Marsden, 1986), possui aspecto alongado, com tamanho entre 10 a 15 μm de comprimento e 1,5 a 3,5 μm de largura, apresentando um longo flagelo livre e um cinetoplasto anterior, sendo o flagelo mais longo que o corpo, com 15 a 28 μm (Sacks e Perkins, 1984). A forma amastigota é presente nas células do sistema fagocítico mononuclear (macrófagos) dos animais infectados, possui aspecto arredondado ou ovalado, dimensão variando entre 2 a 3 μm de diâmetro, com núcleo e cinetoplasto facilmente identificáveis nas preparações coradas.

Quatro a cinco dias após o repasto sanguíneo, as formas promastigotas migram para as partes anteriores do tubo digestivo, alcançando o aparelho picador-sugador do flebótomo, de modo a serem inoculadas durante a picada a outro animal. Após sua entrada na pele, as formas promastigotas aderem à superfície do macrófago e são fagocitadas. Dentro do vacúolo parasitóforo dos macrófagos do hospedeiro vertebrado, as promastigotas perdem o flagelo e transformam-se em formas amastigotas, multiplicando-se por divisão binária (Furtado, 1989; Vegas-Kerdel e Kerdel, 1992). A leishmaniose tem início neste momento e sua evolução é determinada por características tanto do hospedeiro quanto da espécie infectante de *Leishmania*.

A leishmaniose pode ser classificada como visceral ou tegumentar. Além de ser causada por espécies distintas de *Leishmania*, a leishmaniose visceral causa uma doença crônica com comprometimento do sistema reticuloendotelial, levando a hepatomegalia e esplenomegalia associada à pancitopenia, configurando um quadro sistêmico que pode levar a morte

(Murray, 2002). A leishmaniose tegumentar, por sua vez, tende a ser uma doença localizada, embora raramente possa ocorrer o acometimento difuso da pele e de mucosas. Em razão dos diferentes aspectos clínicos da doença, a leishmaniose tegumentar é dividida em cutânea localizada, cutânea difusa e mucosa (Marzochi, 1992; Marzochi e Marzochi, 1994; Brasil, 2007).

Com relação à leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa, as espécies de parasitas são divididas em velho mundo (Sul da Europa, Oriente Médio, Ásia e África) e leishmaniose do novo mundo (América Latina) (Murray *et al.*, 2005). Enquanto que a maior parte das espécies do velho mundo causa doença cutânea benigna, as espécies do novo mundo costumam ocasionar um espectro de doença que varia desde pequenas lesões cutâneas a lesões mucosas graves (Schwartz *et al.*, 2006).

A leishmaniose cutânea pode se manifestar como forma cutânea única, forma cutânea múltipla, forma cutânea disseminada, forma recidiva cutis e forma cutânea difusa. Seus principais agentes são a *L. (V.) braziliensis*, *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis*. Já a leishmaniose mucosa tem como subdivisões a forma mucosa tardia (a mais comum), forma mucosa concomitante (ocorre ao mesmo tempo em que a lesão cutânea ativa, porém à distância), forma mucosa contígua (ocorre propagação direta da lesão cutânea, ativa ou não, para a mucosa de orifícios naturais próximos), forma mucosa primária (ocorre eventualmente pela picada do vetor em lábio e genitais) e forma mucosa indeterminada (quando não é possível determinar a evidência de LC prévia). A *L. (V.) braziliensis* é seu principal agente causador, embora excepcionalmente possa ser

causada pelos agentes *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis*. (Marzochi, 1992; Marzochi e Marzochi, 1994; Brasil, 2007).

A leishmaniose tegumentar está amplamente distribuída pelo mundo, ocorrendo na Ásia, Europa, África e Américas, apresentando diferenças epidemiológicas, clínicas e imunológicas, decorrentes dos ecossistemas distintos (Murray *et al.*, 2005; Schwartz *et al.*, 2006; Reithinger *et al.*, 2007). As espécies encontradas na América Latina (novo mundo) distinguem-se daquelas descritas nos continentes africano, asiático e europeu (velho mundo) (Schwartz *et al.*, 2006; Reithinger *et al.*, 2007). No Brasil, a LTA pode ser causada por várias espécies, embora *L. (Leishmania) amazonensis*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L. (Viannia) braziliensis* sejam as mais prevalentes.

Os roedores são os principais reservatórios da *L. (L.) amazonensis*. Esta espécie está associada a um ciclo silvestre de transmissão para o homem, e sua distribuição ocorre desde o interior do Estado da Bahia, passando pelo norte de Minas Gerais e Goiás, alcançando toda a região norte do país. A doença apresenta características diferentes daquelas apresentadas por outras espécies, havendo também, entre as espécies, uma distinção no que tange ao flebótomo transmissor (Vasconcelos *et al.*, 1988).

A *L. (V.) guyanensis* é também relacionada a um ciclo selvagem, tendo como principais reservatórios o tamanduá, o bicho preguiça e o rato do mato. A doença pode ser identificada em todos os Estados da região Norte do Brasil. Nos países localizados ao Norte do Brasil, a *L. (V.) guyanensis* é a espécie mais comum, embora possa ocorrer sobreposição de casos com a *L. (L.) amazonensis* no Suriname e Guiana, locais com

maior incidência desta espécie (Floch, 1954; Banuls *et al.*, 1999; Romero *et al.*, 2001 e 2002; Tojal da Silva *et al.*, 2006).

A *L. (V.) braziliensis* possui maior amplitude de distribuição do que as demais espécies, podendo ser encontrada desde a Bahia até o norte do Estado do Paraná, passando por Minas Gerais, interior de São Paulo, Rio de Janeiro e Espírito Santo (Corredor *et al.*, 1990; Barral *et al.*, 1991; Cuba-Cuba *et al.*, 1991; Ishikawa *et al.*, 2002). Áreas da região amazônica também são acometidas, incluindo o Estado do Pará. Trata-se da espécie mais importante no Brasil, e a principal espécie causadora da forma mucosa de leishmaniose tegumentar.

A leishmaniose tegumentar americana atinge endemicamente uma grande extensão do território brasileiro, consistindo num grande problema de Saúde Pública, devido a sua grande distribuição demográfica e ao grau de morbidade ocasionado pela forma cutaneomucosa ou pelo acometimento de mucosas isoladamente (Dorval *et al.*, 2006; Brasil, 2007). Atualmente, são notificados cerca de 35 a 40.000 casos de LTA ao ano no Brasil, sendo as regiões norte e nordeste as que apresentam a maior concentração de casos da doença (SINAN, 2009).

O padrão epidemiológico das leishmanioses no Brasil tem sofrido alterações progressivas, de modo que nos dias atuais se possa identificar dois padrões epidemiológicos distintos. Observa-se a aquisição clássica, envolvendo surtos epidêmicos associados à derrubada das matas para construção de estradas, ou trabalhadores rurais e suas famílias vivendo nas proximidades de regiões recém-colonizadas, ou ainda ao desenvolvimento

de atividades agropecuárias, treinamentos militares e ecoturismo. Na aquisição clássica, os reservatórios animais são principalmente roedores ou preguiças das florestas. Porém, nos últimos anos, a ocorrência da LTA tem sido observada em regiões de colonização antiga, relacionada ao processo migratório, ocupação de encostas e aglomerados semiurbanizados na periferia de centros urbanos, não associada ao desmatamento. Nessa conjuntura, cães, equinos e roedores, têm importante papel como reservatórios. Esta segunda situação epidemiológica estaria relacionada a casos periurbanos e urbanos, como os ocorridos no Rio de Janeiro, Belo Horizonte ou vários municípios da cidade de São Paulo (Falqueto *et al.*, 1986; Tolezano, 1994; Brasil, 2007).

3.2 LEISHMANIOSE CUTANEOMUCOSA E MUCOSA: ASPECTOS ETIOLÓGICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS

A leishmaniose tegumentar americana é uma doença que acompanha o homem desde a antiguidade (Allison *et al.*, 1982; Altamirano Enciso *et al.*, 2001; Altamirano Enciso e Marzochi, 2005). Uma análise paleopatológica recente realizada em crânios com alterações ósseas sugestivas de leishmaniose mucosa, de um antigo cemitério Inca no deserto de Atacama no Chile, evidenciou a presença do DNA da *Leishmania* por técnica de PCR nas peças datadas de 500 a 1000 anos a.C. (Marsteller *et al.*, 2011).

Antonio Carini foi responsável pela primeira descrição clínica do comprometimento mucoso da leishmaniose no Brasil, em 1911. Ainda neste ano, uma descrição mais completa da doença foi desenvolvida por Escomel,

no Peru. Outros relatos da doença foram publicados nas décadas seguintes até o primoroso trabalho de Pessoa e Barreto, em 1948 (Marsden, 1986).

A leishmaniose mucosa tem como principal agente causador a *L. (V) braziliensis* (Grimaldi *et al.*, 1989), mas pode ser causada por outras espécies como a *Leishmania (V.) panamensis*, *Leishmania (V.) peruana*, *Leishmania (V.) guyanensis* e a *Leishmania (L.) amazonenses* (Barral *et al.*, 1991). Cerca de 3 a 5% dos pacientes com a forma cutânea irão desenvolver a leishmaniose mucosa (Jones *et al.*, 1987), forma mais grave da leishmaniose tegumentar, que ocorre meses ou anos após uma lesão cutânea inicial, podendo causar a destruição progressiva de cartilagens e estruturas ósseas da face, faringe e laringe (Boaventura, 2006; Di Lella *et al.*, 2006; Amato *et al.*, 2008). Há evidências de que, em 90% dos casos, a lesão em mucosa aparece dentro dos primeiros 10 anos, e que entre 46% a 50% dos pacientes isso ocorre dentro de dois anos após a cicatrização (Marsden, 1986; Brasil, 2007).

A maioria dos pacientes apresenta a cicatriz da lesão pregressa e lesão exclusivamente em mucosa (Marsden, 1986). Para Marsden, entre 14 e 28% dos pacientes apresentam lesão em mucosa e pele simultaneamente, sugerindo que o termo leishmaniose cutaneomucosa seja a denominação mais adequada para esses casos (Marsden, 1986). A atual classificação do Brasil (2007), entretanto, não propõe diferenciação entre os termos leishmaniose mucosa ou cutaneomucosa.

A leishmaniose mucosa representa o polo hiperérgico-pauciparasitário da LTA, com intradermorreação de Montenegro (IDRM) fortemente positiva.

Determina uma resposta inflamatória exuberante, associada à hiper-reatividade específica da célula T, habitualmente progressiva, com extensa destruição tecidual e que ainda não está totalmente elucidada (Carvalho *et al.*, 1985; Murray *et al.*, 2005), uma vez que não há um modelo experimental adequado, com características semelhantes à doença humana, para a investigação da resposta imune causada pela *L. (V.) braziliensis* (Barral *et al.*, 1993).

A leishmaniose mucosa é caracterizada principalmente por lesões em mucosa de nasofaringe e septo nasal, culminando muitas vezes com perfuração do mesmo (Murray *et al.*, 2005). Os principais sintomas de acometimento nasal são obstrução, epistaxes, formação de crostas, saída de secreção, dor, hiperemia e deformidade local ou de regiões adjacentes da pele (Marsden, 1986; Brasil, 2007). Usualmente, a lesão mucosa inicial é em septo nasal, onde esse processo pode permanecer latente ou progredir com lesões destrutivas em cavidade nasal, faringe, laringe e traqueia (Marsden, 1986; Amato *et al.*, 1995), levando à disfagia - que pode desencadear um processo de desnutrição, rouquidão, tosse, aspiração, podendo evoluir até a obstrução das vias aéreas, com risco de vida para o paciente e necessidade de medidas protetoras (Marsden, 1986; Gutierrez *et al.*, 1991; Marzochi e Marzochi, 1994; Amato *et al.*, 1995; Palheta Neto *et al.*, 2008). O acometimento nasal pode levar a alterações da drenagem dos seios paranasais, levando a sinusites crônicas além da desfiguração facial tardia devido à destruição do septo nasal, conforme demonstrado em estudo publicado sobre as sequelas crônicas da doença utilizando a tomografia computadorizada dos seios da face (Camargo *et al.*, 2010).

O diagnóstico da LM deve ser realizado através de aspectos epidemiológicos (procedência, lesões anteriores e viagens para áreas endêmicas), clínicos (aspecto da lesão cutânea e/ou mucosa, na presença de lesão mucosa deve-se realizar o exame otorrinolaringológico e se possível complementado com laringoscopia e/ou fibroscopia) e laboratoriais (cultura e exame anatomopatológico de biópsia, sorologias pela técnica de imunofluorescência indireta [RIFI] ou do ensaio imunoenzimático [ELISA]) (Kar, 1995), e a IDRM (Brasil, 2007). A confirmação definitiva do diagnóstico é realizada pelo encontro de formas amastigotas: pelo exame parasitológico direto (Cuba *et al.*, 1984; Ridley *et al.*, 1989), através da cultura de material extraído da lesão (meio de cultura de escolha é o Novy-MacNeal-Nicolle) (Cuba-Cuba *et al.*, 1986) ou de biópsia, ou de sua visualização no exame anatomopatológico (Ridley *et al.*, 1989; Nunes *et al.*, 1993; Victoir *et al.*, 2003).

O método da reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido utilizado na LTA no intuito de identificar o subgênero de *Leishmania* e também como teste diagnóstico, no estudo da fisiopatogenia da LTA, na quantificação citocinas teciduais e no controle de tratamento (Marfurt *et al.*, 2003; Oliveira *et al.*, 2005). Utilizando a PCR, foi demonstrada persistência do parasita em 81% das cicatrizes de 32 casos analisados de LC, demonstrando a manutenção do agente mesmo com as lesões clinicamente curadas e, com isso, a maior utilidade dessa técnica como método diagnóstico do que no controle de cura (Pirmez, 1998; 1999 e 2000).

O diagnóstico da LM, na maior parte das vezes, é mais difícil do que na LC, especialmente no caso de lesões antigas, pois as formas amastigotas são

em geral escassas nas lesões (Cuba *et al.*, 1984; Ridley *et al.*, 1989; Nunes *et al.*, 1993) e a *L. (V.) braziliensis*, principal espécie de *Leishmania* causadora da LM, tem baixa sensibilidade de crescimento em cultura. Um recurso importante nesse caso para definição diagnóstica é a pesquisa de antígenos do parasita pelo método da imunohistoquímica, que apresenta sensibilidade em torno de 60-70% (Nunes *et al.*, 1993; Amato, 1997; Amato *et al.*, 1998b).

3.3 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA

As opções de tratamento atualmente disponíveis para a LTA apresentam adequada resposta clínica com drogas de primeira, segunda e terceira escolha. De modo geral, as medicações atuais integram um cenário antigo do tratamento da LTA, uma vez que a resposta às mesmas se mantém eficaz, assim como a resistência a estas medicações não constitui um problema alarmante no Brasil. Entretanto, novas medicações estão em desenvolvimento, e algumas já se encontram em uso, necessitando de estudos adicionais, no intuito de sustentar a eficácia frente às drogas já disponíveis. O tratamento pode ser realizado tanto em ambiente hospitalar como ambulatorialmente, sendo a decisão baseada na forma clínica da doença, estado geral do paciente, droga a ser utilizada, comorbidades e, frequentemente, faz-se necessário recorrer ao tratamento individualizado (Davidson, 1998). As drogas disponíveis no Brasil para LC e LM são as mesmas, variando apenas a posologia (Brasil, 2007).

Em razão de sua ampla distribuição demográfica e do alto grau de morbidade ocasionado pelas formas cutaneomucosas ou pelo acometimento

de mucosas isoladamente, o tratamento da LM deve ser iniciado assim que feito o diagnóstico e, segundo conceitos atuais, o controle do tratamento deve ser realizado pela avaliação clínica a cada dois meses (WHO, 2010), preferencialmente, acompanhado pelo exame otorrinolaringológico a cada seis meses após término do tratamento (Amato *et al.*, 2008) com eventual biópsia da mucosa para avaliação da atividade inflamatória (Pirmez *et al.*, 2000; Amato, 2003a e 2003b). A presença ou ausência de lesões tegumentares em atividade é o critério decisivo para afirmar se houve cura ou recidiva (Brasil, 2007).

O tratamento da LM continua sendo um desafio. A permanência de parasitas no tecido mesmo após a cura traz a possibilidade de recidivas, principalmente em casos de imunossupressão ou uso de imunomoduladores (Tuon *et al.*, 2007), e a pesquisa por drogas mais baratas, menos tóxicas e que possam ser tomadas por via oral é uma constante. Diversas medicações são ou já deixaram de ser utilizadas para o tratamento da LM, entre elas, o sulfato de aminosidine, o intérféron- γ associado ao antimonial pentavalente (Falcof *et al.*, 1994), o itraconazol (Amato *et al.*, 2000), a miltefosina (Soto *et al.*, 2009) e o antimoniato de meglumina intra-lesional (Zaraa *et al.*, 2012), entretanto, as principais opções terapêuticas indicadas pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2007) na atualidade para o tratamento da LM são os antimoniais pentavalentes, pentamidina e anfotericina B desoxicolato.

As drogas de primeira escolha no tratamento das leishmanioses são os antimoniais pentavalentes (Sb^{+5}) (Sampaio *et al.*, 1985; Herwaldt e Berman, 1992; Aronson *et al.*, 1998; Tuon *et al.*, 2008). A atual recomendação é que se

utilize o antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime[®]) na posologia de 20 mg/kg/dia de Sb⁺⁵ durante 30 dias seguidos (Berman, 1988b; Marzochi, 1992; Aronson *et al.*, 1998; Davidson, 1998). O antimoniato de N-metilglucamina é indicado para todas as formas clínicas da LTA, embora as formas mucosas exijam maior cuidado, podendo apresentar respostas mais lentas e maior possibilidade de recidivas (Franke *et al.*, 1990; Netto *et al.*, 1990; Amato *et al.*, 2007a). Isto poderia estar relacionado ao agente causal, uma vez que a *Leishmania (V.) braziliensis* é a espécie que apresenta menor sucesso terapêutico (Grogil, 1992; Marsden, 1994), principalmente na forma mucosa, fato que pode ser parcialmente explicado pela possibilidade de menor suscetibilidade ou mesmo por resistência primária desses protozoários aos antimoniais (Grogil, 1992). Existem dois tipos de antimoniais que podem ser utilizados, o antimoniato de N-metilglucamina e o estibogluconato de sódio, sendo este último não comercializado no Brasil (Brasil, 2007).

Os antimoniais pentavalentes são considerados drogas leishmanicidas, pois parecem interferir no mecanismo bioenergético das formas amastigotas, através da inibição da oxidação da atividade glicolítica e de ácidos graxos, levando à redução na capacidade de transformar ADP para ATP (Berman, 1988a e 1988b). Outro mecanismo aventado é o de ligação com sítios sulfidrílicos, deflagrando a morte desses protozoários (Berman *et al.*, 1985; Berman, 1997), entretanto, seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido (Berman, 1988a e 1988b).

Apesar de serem as drogas de primeira linha para o tratamento da LTA, os Sb⁺⁵ estão longe de ser a droga ideal, pois apresentam resposta

terapêutica variada, com consideráveis índices de falha, recorrência e efeitos colaterais (Sáenz *et al.*, 1991). A eficácia desta droga é de aproximadamente 88%, com 22% de recorrência em estudos publicados na literatura (Amato *et al.*, 2007a, 2008 e 2009).

Efeitos colaterais podem ocorrer em até 80% dos doentes, variando desde sintomas leves até os que obrigam a suspensão do tratamento. Podem ocorrer artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastria, pirose, dor abdominal, prurido, febre, fraqueza, cefaleia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico e edema (Brasil, 2007). Os sintomas mais importantes se referem a alterações eletrocardiográficas, aumento de enzimas hepáticas, pancreatite e insuficiência renal (Marsden, 1985). Não deve ser administrado em gestantes e há restrições do uso dos antimoniais em pacientes com idade acima dos 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doença de Chagas (Brasil, 2007).

Não havendo resposta satisfatória com o tratamento pelo antimonial pentavalente, ou na vigência de alguma contraindicação, as drogas de segunda escolha são a anfotericina B e as pentamidinas (sulfato de pentamidina e mesilato de pentamidina) (Amato *et al.*, 1998a e 2009). As drogas de segunda linha apresentam os mesmos problemas devido à toxicidade e eficácia semelhante aos antimoniais (Amato *et al.*, 2009). As pentamidinas apresentaram eficácia em torno de 90% e recorrências em 25% dos casos tratados (Amato *et al.*, 1998a, 2007a, 2008 e 2009). Já a anfotericina B desoxicolato apresentou eficácia de 82%, com recorrência de 7%, estando a

alta taxa de falha terapêutica relacionada à descontinuidade do tratamento por nefrotoxicidade associada à droga (Amato *et al.*, 2007a e 2009).

A pentamidina é uma diamidina aromática, e seu mecanismo de ação sobre as *Leishmanias* decorre provavelmente da interferência sobre a síntese do DNA, alterando morfológicamente o cinetoplasto e fragmentando a membrana mitocondrial desses parasitas (Hentzer e Kobayasi, 1977; Webster, 1986). São comercializadas para uso em humanos nas formulações isotionato e mesilato, sendo que no Brasil apenas o primeiro é comercializado. A dose recomendada pelo MS para o tratamento da LM é de 4 mg/kg/dia, em dias alternados, recomendando-se não ultrapassar a dose total de 4 g, e a via de aplicação é a intramuscular profunda (Amato *et al.*, 1998a; Brasil, 2007).

Os principais efeitos colaterais são náuseas, vômitos, tonturas, hipotensão, adinamia, mialgias, cefaleia, lipotímias, síncope, hipoglicemia, hiperglicemia e alteração renal. O diabetes *mellitus* pode se manifestar a partir da administração da dose total de 1 g, parecendo ser cumulativo e dose dependente. Essa medicação é contraindicada para gestantes, portadores de diabetes, insuficiência renal, insuficiência hepática e doenças cardíacas (Brasil, 2007).

A anfotericina B desoxicolato é considerada como droga de segunda escolha quando não se obtém resposta ao tratamento com o antimonial pentavalente ou na impossibilidade de seu uso (Brasil, 2007). É leishmanicida e atua nos ésteres da membrana citoplasmática de *Leishmania* alterando sua permeabilidade (Sampaio *et al.*, 1960; Berman, 1997). A dose recomendada

pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2007) é de 1 mg/kg/dia, endovenosa, diariamente ou em dias alternados, não ultrapassando 50 mg por aplicação, devendo atingir a dose acumulada de 2,5 a 3 g. Os principais efeitos adversos são febre, náuseas, vômitos, hipopotassemia, flebite no local da infusão, anorexia, insuficiência renal, anemia, leucopenia e alterações cardíacas. A droga está contraindicada em cardiopatas, hepatopatas e, especialmente, nefropatas (Brasil, 2007). Devido às dificuldades técnicas de aplicação, ou seja, uso unicamente endovenoso, e à sua toxicidade, a anfotericina B tem seu uso limitado no contexto de Saúde Pública, o que a impede de se tornar a droga de primeira escolha no tratamento, apesar produzir pequeno número de recidivas e ter melhor ação sobre as lesões mucosas em comparação aos antimoniais (Furtado, 1961; Castro, 1972; Singer *et al.*, 1975).

Nos casos de leishmaniose tegumentar em que todas as demais opções terapêuticas tenham sido utilizadas sem sucesso ou apresentem contraindicação, experiências relatadas na literatura recomendam o uso da anfotericina B lipossomal (Nonata *et al.*, 1997; Amato *et al.*, 2004 e 2007b), a despeito de seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) limitar-se ao tratamento da leishmaniose visceral¹. No entanto, o uso *off label* de qualquer medicamento pode ser realizado por conta e risco do médico que o prescreve (Registro de Medicamentos, 2005).

As formulações lipídicas da anfotericina B (FLAB) têm sido desenvolvidas na tentativa de melhorar a eficácia e a tolerabilidade das anfotericinas, especialmente no que tange à toxicidade renal. São ainda

¹ http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm (Registro de Medicamentos, 2005).

mais seletivas para lise de membrana celular de fungos e parasitas do que as células de mamíferos, conferindo assim menor toxicidade (Martino, 2004). A concentração da anfotericina B lipossomal é maior nas células do sistema fagocítico, principalmente no interior de macrófagos, o que aumenta a concentração da droga nos tecidos infectados (Alving, 1983). Estas formulações vêm sendo utilizadas com sucesso para o tratamento da leishmaniose visceral em vários países, incluindo o Brasil (Dietze *et al.*, 1993), e vários relatos de casos vêm sendo descritos na literatura para o tratamento das formas cutâneas e mucosas com frequente sucesso (Amato *et al.*, 2004 e 2007b; Solomon *et al.*, 2007; Wortmann *et al.*, 2010).

Na leishmaniose tegumentar americana, essas drogas têm sido usadas esporadicamente, tanto nas formas cutâneas e mucosas, seja em pacientes imunocompetentes ou com alguma forma de imunossupressão, entre os quais indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (Amato *et al.*, 2004). As FLAB tem apresentado resultados promissores na LTA, onde vários relatos de casos vêm sendo descritos na literatura para o tratamento das formas cutâneas e mucosas com frequente sucesso (Amato *et al.*, 2004 e 2007b; Solomon *et al.*, 2007; Wortmann *et al.*, 2010). Apesar de a dose por quilo de peso das FLAB não estar estabelecida com precisão, uma série de casos publicada recentemente na literatura apresentou resultados promissores para o tratamento da leishmaniose mucosa utilizando uma dose de 35 mg/kg de dose acumulada de anfotericina B lipossomal (Amato *et al.*, 2011). O Ministério da Saúde recomenda a dose de 1 a 4 mg/kg/dia diariamente por infusão venosa, em

dose única, sem limite de dose diária até atingir as seguintes doses totais: forma cutânea 1 a 1,5 g e forma mucosa 2,5 a 3 g de doses acumuladas. O emprego das FLAB no tratamento da LTA constitui-se em alternativa terapêutica nos casos de falha ou contra-indicações aos antimoniais e medicações de segunda escolha.

Como novas perspectivas no tratamento da LTA a miltefosina parece ter um futuro promissor. Foi a primeira droga de uso oral usada no tratamento da leishmaniose visceral (LV). Na leishmaniose visceral causada por *L. donovani* na Índia, os resultados foram bastante promissores. Os mecanismos de ação da miltefosina contra a leishmania ainda não são bem entendidos. Sabe-se que essa droga é capaz de bloquear a síntese e alterar a composição da membrana do parasita. Existem poucos efeitos adversos, tais como vômito e diarreia. Em relação à LTA, estudos utilizando a miltefosina no tratamento da forma cutânea da doença resultaram em boa eficácia contra *Leishmania (V.) panamensis*, mas para *Leishmania (V.) braziliensis*, não houve eficiência adequada (Tuon e Amato, 2007). No entanto, estudos mais recentes utilizando a miltefosina mostraram benefício para o tratamento da LTA na Bolívia, e dois estudos brasileiros mostraram resposta equivalente ou até superior ao glucantime para *Leishmania (V.) braziliensis* e *Leishmania (L.) amazonensis* (Machado *et al.*, 2010; Chrusciak Talhari *et al.*, 2011). São necessários maiores estudos com essa medicação para verificar sua eficiência, em relação às espécies de leishmanias existentes no Brasil. Porém a droga ainda não faz parte de medicamentos disponibilizados pelo Governo Brasileiro (Tuon e Amato, 2007).

Infelizmente, ainda não é disponível uma droga ideal para o tratamento da LM, pois atualmente as medicações disponíveis são utilizadas por via parenteral, possuem toxicidade considerável e algumas vezes não se obtém sucesso terapêutico (Brasil, 2007).

3.4 MANIFESTAÇÕES OTORRINOLARINGOLÓGICAS NA LEISHMANIOSE MUCOSA

Epistaxe, obstrução nasal e granuloma no septo nasal anterior constituem os primeiros sinais da leishmaniose mucosa (Marsden, 1984). Inicialmente, o paciente apresenta hiperemia, edema da mucosa do septo anterior, com o aumento de volume da pirâmide nasal. Nesta fase, o paciente apresenta corrimento nasal (coriza) e, em poucos dias ou meses, pode ocorrer perfuração do septo. Com a infiltração edematosa do revestimento e das estruturas de sustentação do nariz, observa-se a fácies leishmaniótica, conhecida como “nariz de tapir” ou “nariz de anta” (Lessa *et al.*, 2007). Deformidades e mutilações severas podem ser causadas posteriormente pelo grave acometimento tecidual pela LM em todo o nariz, lábio superior palato e faringe, comprometendo os processos de alimentação, respiração e fonação (Palheta Neto *et al.*, 2008).

O acometimento nasal pode ainda levar a alterações da drenagem dos seios paranasais, levando a sinusites crônicas além da desfiguração facial tardia devido à destruição do septo e desabamento da pirâmide nasal conforme demonstrado em estudo publicado sobre as sequelas crônicas da doença utilizando a tomografia computadorizada dos seios da face (Camargo *et al.*, 2010).

A cicatrização das lesões mucosas causadas pela *L. braziliensis*, caracterizada por cordões esbranquiçados, garantem o diagnóstico diferencial da leishmaniose mucosa em relação a doenças granulomatosas como a hanseníase, tuberculose, blastomicose, paracoccidioidomicose e doença de Wegener, que também se localizam na região do septo nasal anterior (Lessa *et al.*, 2007).

O segundo local mais acometido por lesões mucosas provocadas pela *Leishmania braziliensis* é a faringe. Semelhantemente ao que é observado no nariz, a lesão inicialmente identificada na região mucosa da faringe adquire um aspecto mamelonado, embora apresente uma infiltração edematosa mais severa, principalmente na úvula e pilares amigdalídeos, estendendo-se inclusive para a mucosa da parede posterior da faringe. A fase seguinte da evolução da doença envolve o desenvolvimento de tecido de granulação abundante, responsável por uma expressiva destruição tecidual (Lessa *et al.*, 2007). Em virtude desta importante agressão tecidual, ao longo do processo de cicatrização das lesões pode ser observada a presença de tecido fibroso abundante, caracterizado por cordões esbranquiçados que destroem a configuração das estruturas anatômicas do véu do paladar e parede posterior da faringe, ocasionando amplas estenoses na comunicação entre a orofaringe e a rinofaringe (Marsden, 1984 e 1986; Di Lella *et al.*, 2006; Palheta Neto *et al.*, 2008).

O terceiro sítio de instalação da leishmaniose mucosa é a mucosa laríngea, onde as lesões mucosas são caracterizadas por tecido finamente granuloso, semelhantemente ao que é observado na faringe. No entanto,

pode haver ainda a presença de tecido de granulação de aspecto vegetante, ocasionalmente encoberto por tênue enduto fibrinoso, estendendo-se até a mucosa das estruturas do vestíbulo laríngeo e pregas vocais. A disfonia tipicamente encontrada nesta fase ilustra o grau de comprometimento do órgão (Marsden, 1984 e 1986; Di Lella *et al.*, 2006; Lessa *et al.*, 2007; Palheta Neto *et al.*, 2008).

3.5 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA *MULTISLICE*

O uso do diagnóstico por imagem e suas subespecialidades teve início em 1895, com a descoberta do raio-X por Wilhelm Conrad Roentgen. Em 1932, a avaliação detalhada de tecidos mais profundos e identificação de anormalidades dificilmente esclarecidas através da radiografia convencional tornou-se possível com a introdução da tomografia linear, e os posteriores movimentos circulares, elípticos e hipocicloidais viabilizaram o exame de diferentes regiões da cabeça e pescoço (McCabe e Rubinstein, 2005; Weber, 2001).

A tomografia computadorizada (TC) foi introduzida na década de 70, garantindo importantes avanços na capacidade diagnóstica por imagem, em razão de permitir a visualização de estruturas ósseas e partes moles normais e anormais, bem como demonstrar presença de calcificações (Weber, 2001). Doenças que, até então estiveram fora do alcance de avaliações radiológicas, passaram a ser identificadas, o estadiamento de tumores atingiu altos níveis de acurácia e o planejamento cirúrgico tornou-se mais preciso, com a subsequente redução de morbidade e mortalidade (Weber, 2001).

Os importantes avanços da radiologia de cabeça e pescoço trouxeram maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico precoce e tratamento de processos inflamatórios, neoplásicos e traumáticos nos tecidos moles da região de cabeça e pescoço (Weber, 2001; McCabe e Rubinstein, 2005).

Com a evolução dos aparelhos de TC para a varredura axial, que permitiu o estudo através de cortes transversais da região de interesse e, posteriormente, para a helicoidal com multidetectores (*multislice*), houve uma expressiva ampliação na variedade de seu uso e indicações na radiologia (McCabe e Rubinstein, 2005).

A tomografia computadorizada *multislice* foi introduzida como exame diagnóstico de rotina no final da década de 1990, inicialmente com quatro canais simultâneos, porém continuou progredindo de forma muito rápida, e hoje é possível realizar a aquisição com até 320 canais, tornando-se o que há de mais moderno na área da imagem radiológica por TC para fins diagnósticos (Goshima *et al.*, 2013).

Em pouco tempo, a TCM revolucionou o diagnóstico por imagem, permitindo um tempo de exame mais curto e cortes mais finos, com capacidade de reconstrução tridimensional, minimizando também possíveis alterações causadas pela respiração, deglutição e movimento do paciente (Imhof *et al.*, 2003). Os múltiplos detectores permitem a aquisição de diversas (de acordo com o número de detectores) imagens simultaneamente, com a mesa em movimento helicoidal ou estacionária. A agilidade do processo de varredura e tempo de reconstrução de imagens permite a rápida aquisição de numerosas imagens axiais. Os cortes mais finos garantem uma melhor qualidade de

resolução, podendo ser utilizados para produzir imagens reconstruídas em múltiplos planos (multiplanares) (McCabe e Rubinstein, 2005).

A região de cabeça e pescoço possui uma constituição anatômica e fisiológica que dificulta o diagnóstico por imagem. Praticamente nenhuma outra região anatômica do corpo humano requer tão elevada qualidade de resolução e dados funcionais adicionais. Lá são encontrados os ossos mais densos e finos do corpo humano, além de tecidos moles bastante delicados. Todos esses fatores constituem enormes desafios técnicos para qualquer equipamento de TC (Imhof *et al.*, 2003).

A avaliação dos seios paranasais é frequentemente realizada clinicamente, sem a necessidade do diagnóstico por imagem. No entanto, o uso de exames de imagem pode ser extremamente útil e mesmo necessário diante de desafios diagnósticos, confirmação de hipóteses, avaliação da extensão de um quadro já conhecido ou identificar a causa subjacente a uma determinada condição. Embora a radiografia plana ainda seja utilizada na avaliação da opacificação dos seios paranasais em casos de suspeita de sinusite, é atualmente aceito que a TC constitui o exame de escolha para a referida indicação (Dym *et al.*, 2012).

A TCM tem sido considerada a modalidade de escolha para a avaliação de rotina de processos inflamatórios dos seios paranasais, em virtude de sua alta resolução espacial e excelente representação das partes ósseas (Wippold, 2007). O uso da TC com algoritmo de reconstrução óssea tem a vantagem de oferecer uma excelente representação anatômica dos seios paranasais, incluindo detalhes de suas vias de drenagem e variações,

constituindo um valioso recurso no planejamento de cirurgias endoscópicas dos seios paranasais (Dym *et al.*, 2012). A TC padrão com janela para partes moles avalia o conteúdo interno dos seios e pode detectar complicações relacionadas à sinusite. Além disso, com os novos aparelhos de TC com múltiplos detectores, o tempo de exame é breve e facilmente tolerado, proporcionando imagens de altíssima resolução espacial e com mínimos artefatos de movimento (Rogalla *et al.*, 2009; Dym *et al.*, 2012).

A tomografia computadorizada dos seios paranasais é rotineiramente adquirida no plano axial com espessura de corte de 1 mm e reconstruída com incremento de 0,5 mm. As reconstruções nos planos coronal e sagital são realizadas para uma melhor avaliação da anatomia do sistema rinossinusal. Os dados brutos da aquisição devem ser processados com algoritmos de reconstrução para estruturas ósseas e partes moles (Mossa-Basha e Blitz, 2013).

O exame é obtido sem contraste para a avaliação de doença inflamatória dos seios paranasais, a menos que haja preocupação com a infecção/inflamação extrasinusal. É importante avaliar os seios paranasais em todos os planos, mas o plano coronal é de extrema importância para o cirurgião, uma vez que é o plano que mais se correlaciona com a visão da nasofibroscopia e cirurgia endonasal, oferecendo ao cirurgião o detalhamento anatômico para o procedimento endonasal (Aygün *et al.*, 2005; Mossa-Basha e Blitz, 2013).

Com a imagem isotrópica fornecida pelos tomógrafos com 64 canais, as reconstruções podem facilmente ser realizadas em qualquer plano, sem

perda da resolução espacial em relação às imagens axiais padrão. Desta forma, permite a criação de reconstruções tridimensionais que podem auxiliar no planejamento cirúrgico (Dym *et al.*, 2012).

3.6 ANATOMIA DOS SEIOS PARANASAIS

Como os seios paranasais são, essencialmente, compartimentos de ar envoltos por osso, a TC, que é o exame de imagem de mais alta resolução espacial e que fornece a melhor definição de estruturas ósseas, é considerado o exame de escolha para avaliar a anatomia dos seios paranasais (Dym *et al.*, 2012).

Os seios paranasais são compostos de pares de seios frontais, etmoidais, esfenoidais e maxilares, que se comunicam diretamente com a cavidade nasal e compartilham a mesma mucosa. Ao contrário dos outros seios, que são geralmente constituídos por um único compartimento, os seios etmoidais formam um conglomerado de numerosas células aeradas, separados em duas zonas distintas, anterior e posterior, com vias de drenagem diferentes (Dym *et al.*, 2012). As células etmoidais e seios maxilares estão presentes ao nascimento, enquanto os seios frontais e esfenoidais se desenvolvem durante a infância (Hitotsumatsu *et al.*, 1999).

A depuração mucociliar dos seios paranasais na cavidade nasal ocorre através de várias vias de drenagem. Secreções do seio maxilar são drenadas através de um óstio superomedial em direção ao infundíbulo, que é um trajeto localizado lateralmente a uma extensão óssea denominada processo uncinado. O muco posteriormente atravessa o infundíbulo para

alcançar o hiato semilunar, que se localiza superiormente ao processo uncinado e inferiormente a maior célula etmoidal aerada, chamada de bula etmoidal. Neste ponto, as secreções finalmente são drenadas posteromedialmente via meato médio na cavidade nasal. A combinação das estruturas anatômicas e vias de drenagem mencionadas compreendem o complexo ostiomeatal (Hitotsumatsu *et al.*, 1999; Dym *et al.*, 2012).

O meato médio é também uma via final de drenagem comum dos seios frontal e células etmoidais anteriores, que drenam em sua direção através do recesso frontal. Secreções das células etmoidais posteriores e seio esfenoidal caminham em direção ao recesso etmoidoesfenoidal drenando para o meato superior (Figura 1) (Hitotsumatsu *et al.*, 1999; Dym *et al.*, 2012).

Figura 1 - (A-D) Tomografia computadorizada *multislice* com janela óssea, cortes coronal (A), axial (B, C e D) e sagital (E), demonstrando a anatomia dos seios paranasais, incluindo os óstios de drenagem

3.7 SINUSITE CRÔNICA E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A sinusite crônica é uma das doenças crônicas mais comuns nos Estados Unidos, afetando 32 milhões de pessoas a cada ano, o que representa 16,3% da população adulta, com mais de 200.000 pacientes requerendo intervenção cirúrgica anualmente (Ashraf e Bhattacharyya, 2001). Nos Estados Unidos, os gastos em saúde associados a diagnósticos de sinusite crônica chegam a US\$ 8,6 bilhões por ano, com US\$ 150 milhões gastos em antibióticos, além dos imensos custos indiretos gerados por dias de trabalho perdidos e restrição de atividades diárias (Bhattacharyya, 2011). Vale lembrar ainda a significativa morbidade associada à sinusite crônica em termos de qualidade de vida e redução na produtividade geral. Seu impacto na qualidade de vida dos pacientes é comparável a outras doenças crônicas, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e diabetes (Gliklich e Metson, 1995).

Nos Estados Unidos, estudos de base populacional desenvolvidos pelo Centro Nacional de Estatísticas em Saúde encontraram uma prevalência de rinossinusite por diagnóstico de autorrelato de 13%, embora não houvesse distinção entre doença aguda e crônica (Pleis *et al.*, 2010). Na população europeia, a prevalência da sinusite crônica identificada em recente estudo multicêntrico foi de 10,9%, com a diferença entre os países variando de 6,9 a 27,1% (Hastan *et al.*, 2011). Outro estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo no ano de 2011 encontrou uma prevalência de rinossinusite crônica de 5,51%, o que representa mais de 500.000 indivíduos afetados por esta condição no município (Pilan *et al.*, 2012).

Apesar de sua prevalência e impacto, um critério diagnóstico clínico definitivo permanece controverso e em construção. Em 1997, uma força-tarefa para a rinossinusite foi reunida, e orientações diagnósticas para a sinusite foram desenvolvidas, baseadas em uma combinação de critérios clínicos de acordo com os sintomas apresentados. No entanto, revisões destes critérios diagnósticos iniciais demonstraram que sintomas não poderiam, isoladamente, estar correlacionados a evidências radiográficas objetivas da doença. Em 2007, novas orientações foram publicadas em um painel multidisciplinar comissionado pela Academia Americana de Cirurgia Otorrinolaringológica de Cabeça e Pescoço. Estas orientações revisadas traziam um conjunto de critérios clínicos mais sucintos e específicos para o diagnóstico de sinusite crônica, incluindo sinais clinicamente observáveis e sintomas objetivamente identificáveis. Ao longo da operacionalização destes critérios, a tomografia computadorizada dos seios paranasais se tornou o exame de escolha para o diagnóstico radiológico, assim como o padrão ouro para a avaliação e planejamento cirúrgico no tratamento da rinossinusite crônica (Bhattacharyya e Lee, 2010).

Para os pacientes com história clínica e achados clínicos sugestivos de sinusite crônica, a TC é geralmente obtida para confirmação do diagnóstico. Embora o diagnóstico da sinusite crônica seja primariamente baseado em critérios clínicos, a tomografia dos seios paranasais oferece evidências objetivas para o diagnóstico e classificação da sinusite crônica, além de fornecer um importante mapeamento anatômico dos seios paranasais nos casos em que a cirurgia for considerada (Bhattacharyya e Fried, 2003).

Desde o início dos anos 1990, a tomografia computadorizada suplantou o uso da radiografia convencional dos seios paranasais no diagnóstico da sinusite crônica, dada a maior sensibilidade para visualização do espessamento mucoso e identificação de outras características patológicas, tais como a obliteração do complexo ostiomeatal (Bhattacharyya e Fried, 2003).

A força tarefa da Academia Americana de Otorrinolaringologia para a Rinossinusite recomendou o sistema de score de Lund-MacKay para a classificação radiológica da sinusite crônica. O sistema proposto por Lund-Mackay foi desenvolvido como uma ferramenta simples de avaliação para facilitar decisões terapêuticas em meados da década de 1980 (Lund e Mackay, 1993). A interpretação da imagem não requer treinamento radiológico específico nem apresenta ambiguidades. Cada grupo sinusal é avaliado por imagens axiais, de acordo com o grau de opacificação apresentado, o que resulta num score numérico simples, que tem demonstrado alta confiabilidade interobservador (Oluwole *et al.*, 1996).

Dado que o score de Lund-MacKay produz um valor numérico entre 0 e 24, de acordo com a severidade dos achados da tomografia computadorizada, sua interpretação diagnóstica, especialmente entre os scores mais baixos, pode levantar discussões. Além disso, o fato de que a prevalência de anormalidades incidentais nos seios paranasais pode conferir um score de Lund-MacKay maior do que zero para pacientes sem diagnóstico clínico de sinusite crônica, um score baixo (como 2 ou 3) pode ainda refletir a ausência da doença, sendo considerado como “normal” (Ashraf e Bhattacharyya, 2001; Bhattacharyya e Fried, 2003).

A tomografia computadorizada dos seios paranasais pode discriminar com precisão pacientes com diagnóstico de sinusite crônica, com boa sensibilidade e especificidade moderada. Entretanto, os valores preditivos positivos e negativos para a tomografia dos seios paranasais dependem substancialmente da prevalência de sinusite crônica. Scores de Lund-MacKay menores ou iguais a 1 dificilmente representam sinusite crônica verdadeira, enquanto escores iguais ou superiores a 4 muito provavelmente traduzem a presença da doença. Scores equivalentes a 2 ou 3 são ambíguos, havendo recomendação de avaliação clínica complementar ou consultas de acompanhamento (Ashraf e Bhattacharyya, 2001; Bhattacharyya e Fried, 2003). A partir da publicação deste trabalho por Bhattacharyya e Fried (2003) ficou definido o valor de corte do score de Lund-Mackay ≥ 4 como padrão ouro para o diagnóstico de sinusite crônica.

Os principais achados nas tomografias computadorizadas dos seios paranasais em pacientes com sinusite crônica incluem espessamento mucoso difuso ou focal, com opacificação completa ou parcial dos seios paranasais; associado ou não a remodelamento ósseo com espessamento uniforme causado por osteíte, que ocorre devido à inflamação crônica da mucosa adjacente (Campbell *et al.*, 2009).

3.8 ALTERAÇÕES TOMOGRÁFICAS DO NARIZ E SEIOS PARANASAIS NAS DOENÇAS GRANULOMATOSAS

Doenças granulomatosas que acometem a região de cabeça e pescoço não são incomuns, e se caracterizam pela formação de granuloma resultante de um processo de defesa e cicatrização do organismo. A resposta granulomatosa é uma reação à presença de substâncias irritantes endógenas ou exógenas persistentes que dependem do estado da reação imune do hospedeiro. O infiltrado inflamatório granulomatoso é um tipo específico de inflamação crônica, caracterizada pelo acúmulo de macrófagos modificados chamados de células epitelióides (células gigantes multinucleadas de *Langerhans*). Os granulomas são classificados em específicos (infecciosos) e não-específicos (não-infecciosos). Os granulomas infecciosos podem ser causados por agentes bacterianos (tuberculose, infecção por micobactérias não-tuberculosas, escleroma, bartonelose, tularemia, hanseníase, sífilis e actinomicose), agentes fúngicos (histoplasmose, criptococose, blastomicose e paracoccidioidomicose) ou parasitários (leishmaniose). Granulomas não-infecciosos incluem a granulomatose de Wegener, sarcoidose, amiloidose, histiocitose, granuloma reparador das células gigantes, granuloma químico e linfoma não Hodgkin de células B e T (Razek e Castillo, 2010).

As principais manifestações clínicas otorrinolaringológicas que podem ser encontradas nas doenças granulomatosas são as crostas nasais, a obstrução nasal, as perfurações septais, as lesões vegetantes laríngeas ou orais, as úlceras mucosas, as linfadenomegalias cervicais e a otorreia (Fornazieri *et al.*, 2008).

Os achados de imagem observados na tomografia computadorizada *multislice* nas doenças granulomatosas de cabeça e pescoço variam de acordo com o tipo de doença apresentada, e apesar da escassez de estudos na literatura sobre o assunto, as principais alterações descritas foram linfonodomegalias, espessamento mucoso do sistema sinusal acompanhado de osteíte, perfuração do septo nasal, e erosão óssea em alguns casos, além de espessamento da mucosa da rinofaringe, orofaringe e laringe, entre outros (Grindler *et al.*, 2009; Razek e Castillo, 2010; Vaid *et al.*, 2010).

A maioria dos trabalhos sobre as alterações tomográficas do nariz e seios paranasais nas doenças granulomatosas, descrevem os achados de imagem encontrados na tuberculose e granulomatose de Wegener (Grindler *et al.*, 2009; Razek e Castillo, 2010; Vaid *et al.*, 2010).

A tuberculose é um granuloma caseoso crônico causado pelo *Mycobacterium tuberculosis*. A doença ocorre em adultos, mais comumente na faixa etária entre 20-30 anos, e o envolvimento da região de cabeça e pescoço representa 12% dos casos de tuberculose extrapulmonar. No início, a doença pode se apresentar com nódulos nasais subcutâneos e espessamento mucoso dos seios paranasais associados ou não à osteíte, posteriormente pode evoluir com erosão óssea e o desenvolvimento de massas em partes moles, que posteriormente sofre processo de calcificação no seu interior, o que sugere o diagnóstico de tuberculose (Vaid *et al.*, 2010; Razek e Castillo, 2010).

A granulomatose de Wegener é uma vasculite necrotizante sistêmica rara e de etiologia desconhecida, caracterizada pela tríade de granuloma

necrosante do trato respiratório superior e inferior, vasculite necrosante de pequenas artérias e glomerulonefrite. O pico de incidência é na quinta década, sendo mais prevalente em homens (Razek e Castillo, 2010). A doença apresenta íntima associação com o trato sinusal, com envolvimento em 85% dos pacientes diagnosticados, e as manifestações rinológicas são os achados clínicos mais comumente relatados, ocorrendo em mais de 80% dos casos (McDonald e DeRemee, 1983; Grindler *et al.*, 2009).

Alterações tomográficas dos seios paranasais na granulomatose de Wegener são comuns, e podem se manifestar através de vários achados de imagem, incluindo espessamento mucoso, opacificação sinusal, perfuração do septo nasal, erosão óssea, neo-osteogênese, osteíte e destruição óssea dos seios paranasais (Yang *et al.*, 2001; Lohrmann *et al.*, 2006).

4.1 CASUÍSTICA

Este estudo prospectivo avaliou as tomografias computadorizadas dos seios paranasais de 54 pacientes com diagnóstico confirmado de leishmaniose mucosa e critérios de cura após o tratamento, selecionados no Ambulatório de Leishmanioses da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), na cidade de São Paulo, de dezembro de 2008 a novembro de 2011.

Foram utilizados como controles 40 pacientes que realizaram tomografia computadorizada de órbita nos anos de 2009 e 2010, com distribuição etária e sexo equivalentes aos casos de leishmaniose, sem história de trauma e cirurgia de crânio e/ou face prévios.

4.2 ÁREA

Os pacientes com diagnóstico confirmado de leishmaniose mucosa e critérios de cura foram triados no Ambulatório de Leishmanioses da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias HC-FMUSP, na cidade de São Paulo. Esta cidade está localizada na latitude 23° 32' 51''S e longitude 46° 38' 10''W, 760 metros acima do nível do mar e área de 1.523,278 km². A

população da cidade é de 11.253.503 habitantes, e se for considerada a região metropolitana dos 38 municípios que circundam a cidade, a estimativa é de mais de 19.000.000 de habitantes (IBGE, 2012). O clima é subtropical, com diminuição de chuvas no inverno, e temperatura média anual de 19,25 °C, tendo invernos brandos e verões com temperaturas moderadamente altas, aumentadas pelo efeito da poluição e da altíssima concentração de edifícios. A pluviosidade anual média é de 1486 mm (INMET, 2012).

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes acompanhados no ambulatório de leishmanioses estavam em seguimento, de acordo com o protocolo estabelecido pela unidade de atendimento, não havendo busca ativa. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do HC-FMUSP, sob protocolo nº 0469/07 (Anexo A).

O presente estudo utilizou tomografias computadorizadas dos seios paranasais dos pacientes inseridos em um protocolo desenvolvido pela Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP. Todos os pacientes deste estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para a realização das tomografias (Anexo B). Nele foram incluídas as devidas explicações e orientações acerca do procedimento, utilizando-se linguagem adequada à compreensão dos pacientes e de seus acompanhantes.

4.4 DIAGNÓSTICO

Todos os pacientes do grupo leishmaniose mucosa foram submetidos a uma anamnese completa, enfatizando os dados relacionados à idade, sexo, procedência remota, procedência atual, ao tempo de moradia na Capital do Estado de São Paulo, a localização de lesões, ao tempo de existência dos sintomas, além do exame clínico geral em seu primeiro atendimento no ambulatório de leishmanioses.

Para o referido diagnóstico de LM foram considerados os dados epidemiológicos, clínicos e exame físico dos pacientes, além de exame otorrinolaringológico com avaliação endoscópica das cavidades nasais e seguimento bucofaringolaríngeo evidenciando lesão ativa suspeita de LM, reação intradérmica de Montenegro, sorologias (imunofluorescência indireta e ELISA), exame anatomopatológico do material de biópsia obtida da lesão com alterações histológicas compatíveis, complementado com a pesquisa de antígenos de leishmania através de exame de imunohistoquímica e, quando disponível, exame de PCR para *Leishmania*.

Após o término do atendimento os pacientes foram encaminhados para realização de reação intradérmica de Montenegro e coleta de sangue para realização das sorologias (imunofluorescência indireta e ELISA).

A reação intradérmica de Montenegro foi realizada através da inoculação de antígenos de leishmania proveniente de *L. (L.) amazonensis* (OMS MHOM/BR/73/M2269 - CPPI, Piraquara, PR, Brasil). Os antígenos na quantidade de 0,1 mL foram aplicados por via intradérmica na região anterior do antebraço e, após 48 horas, foram efetuadas as leituras. A presença de

pápula ou nódulo maior ou igual a 5 mm foram considerados como resultados positivos.

As reações sorológicas foram realizadas no Laboratório de Investigação Médica - Patologia das Moléstias Infecciosas do HC-FMUSP. Utilizou-se a reação de imunofluorescência indireta, empregando como antígeno promastigotas de *Leishmania (L.) amazonensis*. Foram considerados positivos soros com título $\geq 1:32$. Ensaio imunoenzimático foi realizado para detecção de anticorpos IgG contra *Leishmania* no soro do paciente. Antígenos limpos foram colocados em uma placa microtítulo. Nas amostras dos pacientes, os anticorpos presentes se ligavam aos antígenos e eram, numa segunda etapa, comprovados com um anticorpo anti-humano marcado com enzima (conjugado). Através da enzima, um substrato sem cor (peróxido de ureia/TMB) era convertido em um produto final azul. A reação enzimática era finalizada com a adição de ácido sulfúrico. Com isso, ocorria simultaneamente a mudança da cor de azul para amarelo. A posterior medição era feita com um fotômetro a 450 nm (comprimento de ondas de referência ≥ 620 nm). Foram considerados positivos soros com título $\geq 1:40$.

Posteriormente, os pacientes foram encaminhados para avaliação otorrinolaringológica, com a finalidade de corroborar a hipótese de LM e verificar se os aspectos macroscópicos das lesões evidenciavam sinais de atividade ou não da doença. Os exames otorrinolaringológicos foram efetuados no Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia do HC-FMUSP, através de rinoscopia anterior e posterior, com avaliação da cavidade oral e, quando necessário, nasofibrosopia. As lesões foram

consideradas ativas diante de qualquer uma das seguintes alterações na mucosa: ulceração, aspecto granulomatoso do palato acompanhado ou não de hiperemia e/ou edema, e mucosas faríngea, laríngea e nasal. Foram realizadas biópsias das lesões, cujos materiais foram submetidos aos seguintes procedimentos para confirmar o diagnóstico de LM:

- Biópsias da mucosa nasal foram acondicionadas em formol tamponado (10%) e encaminhadas para o Laboratório da Disciplina de Patologia de Moléstias Transmissíveis do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Seguiu-se o processamento dos materiais de acordo com os procedimentos habituais, inclusão em parafina e microtomia, com obtenção de cortes de 3 a 5 μ de espessura. Posteriormente os cortes foram corados com hematoxilina-eosina e pela técnica de Giemsa para a análise das alterações histológicas (reação inflamatória crônica inespecífica e/ou processo inflamatório crônico granulomatoso), identificação de formas amastigotas e triagem das amostras para exame de imunohistoquímica. As colorações de Grocott e Ziehl-Nielsen foram realizadas para exclusão de doenças fúngicas e de infecção por micobactérias.
- Lâminas com cortes histológicos de 3 a 5 μ foram submetidas ao processo de desparafinização em xilol e hidratação em sequência de álcool com concentração decrescente e água destilada. Após lavagem em *Phosphate Buffered Saline* (PBS), a peroxidase endógena dos tecidos foi bloqueada através de solução de água

oxigenada 3%. Em seguida, as lâminas foram lavadas em água corrente por 10 minutos, água destilada e solução de PBS pH 7,4, incubadas em tampão citrato 0,01M pH 6,0 pré- aquecido a 90 °C por 20 minutos e, finalmente, lavadas, em temperatura ambiente, em tampão PBS pH 7,4. Para bloqueio de proteínas inespecíficas do tecido, as lâminas foram incubadas com leite desnatado 10% por 30 minutos em temperatura ambiente. A etapa seguinte consistiu na incubação dos espécimes com o anticorpo policlonal anti-*Leishmania* a 1%, que foram então mantidos em geladeira a 4°C por 18 horas. O anticorpo policlonal foi produzido em coelhos com *L. chagasi* e diluído em 1:800 em albumina BSA (SERVA, lleidelberg, Germany cód. 11930), gentilmente cedido pelo Professor Heitor Franco de Andrade Jr. (Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo *in* Amato *et al.*, 2009).

O diagnóstico de leishmaniose mucosa baseou-se nos dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes, teste de Montenegro positivo, sorologias (imunofluorescência indireta e ELISA) positivas, presença de formas amastigotas em exame histopatológico, positividade de antígenos de leishmania através de exame de imunohistoquímica e, quando disponível, demonstração de DNA do parasita pela técnica de PCR. Foram positivamente diagnosticados os pacientes que apresentaram biópsia conclusiva da mucosa nasal, com a presença de formas amastigotas da *Leishmania*, visualizadas por meio da coloração de hematoxilina/eosina e Giemsa, presença de antígenos da *Leishmania* por meio da reação de imunohistoquímica ou PCR positiva. Aqueles que apresentaram biópsia com alterações histológicas

sugestivas (reação inflamatória crônica inespecífica e/ou processo inflamatório crônico granulomatoso) tiveram o diagnóstico confirmado com o auxílio dos critérios clínicos (lesão cutânea prévia, epidemiologia, nasofibrosopia com lesão mucosa típica) e laboratoriais (reação intradérmica de Montenegro positiva, imunofluorescência positiva ou ELISA).

4.5 TERAPÊUTICA UTILIZADA

Após a confirmação do diagnóstico de LM, os pacientes foram tratados de acordo com o protocolo estabelecido pelo Ambulatório de Leishmanioses da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP e aprovado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HC-FMUSP (Levin *et al.*, 2011), em que a droga de primeira escolha é o antimoniato de N-metil glucamina 20mg/Sb⁺⁵/kg/dia (dose máxima de 1200 mg/dia) por via intramuscular em ambiente domiciliar, ou endovenosa em ambiente hospitalar durante 30 dias seguidos. Os pacientes que apresentaram reações adversas ou história de arritmia, alteração eletrocardiográfica, idade superior a 50 anos ou insuficiência renal, foram tratados com isotionato de pentamidina por via endovenosa, na posologia de 4 mg/kg (total de 10 aplicações), em dias alternados em ambiente hospitalar, com dose máxima acumulada de 2 a 4 g. Aqueles pacientes que apresentaram reações adversas ao uso de isotionato de pentamidina ou história de diabetes, receberam tratamento com anfotericina B desoxicolato na posologia de 1 mg/kg, com dose máxima de 50 mg/dia, em infusão endovenosa em ambiente hospitalar. Para os pacientes que apresentaram

reações adversas ao tratamento com anfotericina B desoxicolato, as alternativas terapêuticas utilizadas foram anfotericina B complexo lipídico na posologia de 1 a 4 mg/kg/dia, com dose total acumulada de 2500 a 3000 mg, em infusão endovenosa em ambiente hospitalar ou anfotericina B lipossomal na posologia de 1 a 4 mg/kg/dia, com dose total acumulada de 2500 a 3000 mg, em infusão endovenosa em ambiente hospitalar. Para os casos que apresentaram reações adversas ou contraindicações as drogas acima mencionadas, optou-se pelo tratamento com itraconazol na posologia de 200 mg/dia por seis semanas, por via oral em regime ambulatorial. Todos os pacientes receberam um ou mais tratamentos, de acordo com as falhas, recidivas e efeitos colaterais apresentados.

4.6 SEGUIMENTO DOS PACIENTES

Durante o primeiro ano após o tratamento, os pacientes foram acompanhados mensalmente no primeiro trimestre e depois bimestralmente no Ambulatório de Leishmanioses da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP e, quando necessário, no Ambulatório de Otorrinolaringologia do HC-FMUSP, no intuito de verificar a ocorrência de cicatrização completa da lesão mucosa, além de detectar possíveis sinais de reativação das lesões. O critério de cura foi definido através da regressão completa das lesões da mucosa, determinado por exame otorrinolaringológico e nasofibroscopia após um ano do fim do tratamento. No caso de cura, os pacientes foram acompanhados semestralmente no segundo ano após o tratamento, e anualmente a partir do terceiro ano. Falha foi definida pela

ausência de melhora da lesão após o tratamento ou recidiva da lesão antes de um ano. As lesões que apresentaram melhora após o tratamento, porém sem regressão completa, também foram considerados como falha. Considerou-se recorrência o aparecimento de novas lesões após um ano do tratamento (Amato *et al.*, 2009).

4.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Todos os pacientes que apresentaram diagnóstico confirmado de leishmaniose mucosa completaram o tratamento de forma adequada, apresentando critério de cura após um ano do final do tratamento, e que não possuíam história de cirurgia de face e dos seios paranasais, além de rinosinusite e rinite alérgica, foram selecionados para fazer parte do estudo. Optou-se pelos critérios de exclusão acima mencionados com o intuito de minimizar possíveis variáveis confundidoras, assim como a heterogeneidade da amostragem, uma vez que pacientes com processo inflamatório alérgico ou bacteriano, assim como aqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos faciais ou dos seios paranasais, podem apresentar alterações tomográficas associadas às referidas causas, e não necessariamente decorrentes da leishmaniose. Além disso, pacientes com LM ativa podem apresentar infecções secundárias associadas, o que pode levar ao espessamento mucoso pelo processo infeccioso secundário, ao invés da doença de base, enviesando os resultados. Pela mesma razão, os pacientes que apresentaram qualquer sintoma de infecção de vias aéreas superiores no dia da tomografia tiveram seus exames remarcados para quando estivessem assintomáticos.

4.8 TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS *MULTISLICE*

Após assinatura do termo de consentimento, todos os pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada dos seios paranasais no Instituto de Radiologia do HC-FMUSP. Os exames foram realizados com tomógrafos *multislice* multidetectores de 16 e 64 canais (MX 8000 IDT 16 e Brilliance 64, *Philips Medical Systems*, The Netherlands), sem uso de meio de contraste. Foram realizadas aquisições volumétricas, com os parâmetros de 120 KV, 100 mA e tempo de rotação de 0,75 segundos, no plano axial com espessura de 1 mm, reconstruídas com incremento de 0,5 mm, com algoritmos de reconstrução para estruturas ósseas e partes moles.

As análises das tomografias foram realizadas a partir de reconstruções multiplanares nos planos axial, coronal e sagital. Todas as tomografias foram avaliadas por um médico radiologista especialista em cabeça e pescoço, gentilmente disponibilizado pelo Instituto de Radiologia do HC-FMUSP, que utilizou o score de Lund-Mackay para quantificação do grau de opacificação dos seios paranasais, e que desconhecia a condição do paciente (controle ou leishmaniose mucosa) (Lund e Mackay, 1993; Lund e Kennedy, 1995; Oluwole *et al.*, 1996; Metson *et al.*, 1997; Lund e Kannedy., 1997; Meltzer *et al.*, 2004; Hopkins *et al.*, 2007).

Foram avaliados o grau de opacificação (sinusopatia) dos seios paranasais e dos complexos ostiomeatais, bem como a existência de eventuais alterações na face que poderiam estar relacionadas à leishmaniose, tais como focos de descontinuidade do septo nasal, desabamento da pirâmide nasal, presença de osteíte, lesões cutâneas, subcutâneas e mucosas, entre outras (Camargo *et al.*, 2010).

O grau de opacificação (sinusopatia) dos seios paranasais e dos complexos ostiomeatais foi determinado através do sistema de graduação dos achados tomográficos em pacientes com sinusite crônica de Lund e Mackay (Lund e Mackay, 1993; Lund e Kennedy, 1995 e 1997; Metson *et al.*, 1997; Hopkins *et al.*, 2007), segundo o qual cada sistema sinusal recebe uma pontuação de acordo com o grau de opacificação apresentado (0 = nenhuma anormalidade, 1 = opacificação parcial e 2 = opacificação total). Os sistemas sinusais incluem os seios maxilares, frontais, esfenoidais, e etmoidais anterior e posterior. Devido a dificuldade de aplicar o mesmo critério aos complexos ostiomeatais, os mesmos são apenas avaliados como não-obliterados (escore = 0) ou obliterados (escore = 2). Assim, pode-se obter um escore total que varia entre 0 e 24, sendo que os lados direito e esquerdo podem ser considerados separadamente (0 a 12) (Quadro 1).

Quadro 1 - Avaliação radiológica do sistema sinusal proposta por Lund-Mackay

Sistema sinusal	Esquerdo	Direito
Maxilar		
Etmoide anterior		
Etmoide posterior		
Esfenoide		
Frontal		
Complexo ostiomeatal		
Score Total para cada lado		

Scores: Seios paranasais 0 = nenhuma alteração, 1 = opacificação parcial, 2 = opacificação total

Complexo ostiomeatal: 0 = não ocluído, 2 = obstruído

Além disso, foi realizada uma análise quantitativa da opacificação parcial dos seios paranasais (grau 1 de Lund-Mackay) através do sistema de graduação dos achados tomográficos em pacientes com sinusite crônica de Lund-Mackay modificado por Meltzer (Meltzer *et al.*, 2004), segundo qual cada sistema sinusal com opacificação parcial recebe uma pontuação de

acordo com o grau de espessamento mucoso apresentado (1A = 1% - 33%, 1B = 34% - 66% e 1C = 67% - 99%). Esta subdivisão proposta por Meltzer garante a reprodutibilidade e objetividade do score de Lund-Mackay em relação à avaliação do volume da doença inflamatória no grau I, que abrange qualquer grau de opacificação parcial entre maior que 0% de preenchimento do seio e menor que 100% de preenchimento do seio paranasal. No score tradicional, um score 1 seria atribuído a pacientes com 10 ou 95% de ocupação da imagem, embora sejam apresentações clínicas com significados patológicos distintos (Okushi *et al.*, 2013) (Quadro 2).

Quadro 2 - Avaliação radiológica do sistema sinusal proposta por Lund-Mackay, modificado por Meltzer

Estadiamento sinusal do grau de opacificação parcial (0% inflamação)								
Sistema sinusal	Esquerdo				Direito			
	0 (0%)	1A (1% - 33%)	1B (34% - 66%)	1C (67% - 99%)*	0 (0%)	1A (1% - 33%)	1B (34% - 66%)	1C (67% - 99%)*
Maxilar								
Etmoide anterior								
Etmoide posterior								
Esfenoide								
Frontal								
Complexo ostiomeatal								
Score Total para cada lado								

Scores: Seios paranasais 0 = nenhuma alteração, 1 = opacificação parcial*, 2 = opacificação total

Complexo ostiomeatal: 0 = não ocluído, 2 = obstruído

Tratamento e outras avaliações pertinentes aos achados tomográficos foram avaliados e conduzidos conforme a decisão do ambulatório, não constituindo objetivo deste estudo, embora pudessem contribuir para o manejo dos pacientes.

4.9 REVISÃO DE PRONTUÁRIOS

Após a realização das tomografias computadorizadas dos seios paranasais dos 54 pacientes do grupo leishmaniose mucosa, procedeu-se a revisão dos prontuários para obtenção dos dados pertinentes a pesquisa (Anexo C). Todos os pacientes foram classificados de acordo com a faixa etária, sexo, raça, naturalidade, procedência, presença de lesão cutânea prévia, localização da doença (septo, palato ou laringe), tempo de evolução da doença até o primeiro tratamento (< um ano, entre um e dois anos e > dois anos), número de tratamentos realizados, tipo de medicamento utilizado (glucantime[®], pentamidina[®], anfotericina B desoxicolato, amphocil[®], ambisome[®] ou itraconazol), sintomas otorrinolaringológicos (epistaxe, obstrução nasal, rinorreia, coriza, dor facial, cefaleia, prurido nasal, disfagia, odinofagia, rouquidão, hiposmia e dispneia) no momento do diagnóstico, classificação da gravidade da doença no momento do diagnóstico (leve = lesão de apenas um sítio de mucosa acometido - septo, palato ou laringe, moderada = envolvimento de dois ou mais sítios de mucosa com nenhum ou poucos sintomas respiratórios e grave = envolvimento de dois ou mais sítios de mucosas com sintomas respiratórios significativos) (Llanos-Cuentas *et al.*, 1997) e comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, tabagismo, HIV e insuficiência renal crônica).

4.10 GRUPO CONTROLE

Para o grupo controle foram selecionados 269 pacientes que realizaram tomografia computadorizada de órbita nos anos de 2009 e 2010, através do sistema de arquivamento e comunicação de imagens digitais - *Picture Archival and Communication System* (PACS), do banco de dados do programa ISITE Radiology - *Philips Medical Systems* do HC-FMUSP. Destes, 156 foram excluídos em função da tomografia computadorizada de órbita não demonstrar todos os seios paranasais, por história prévia de trauma ou cirurgia de face. Em seguida, os 113 pacientes remanescentes foram submetidos a análise de prontuário eletrônico com o escopo de excluir aqueles que possuíam histórico de passagem pelo ambulatório ou enfermaria de otorrinolaringologia do HC-FMUSP, ou apresentavam diagnóstico de rinosinusite crônica e/ou rinite alérgica. Os achados radiológicos em si não constituíram critérios de exclusão do grupo controle. Após o pareamento dos dois grupos por sexo e idade, dos 93 pacientes restantes, 40 foram selecionados para integrar o grupo controle.

Optou-se por selecionar pacientes que realizaram tomografia computadorizada de órbita pela maior probabilidade de se obter um grupo de indivíduos com ausência de doença do sistema sinusal. Pacientes que fazem tomografia específica dos seios paranasais provavelmente possuem alguma patologia ou suspeita de doença no sistema rinosinusal justificando a solicitação do exame (Calhoun e Waggenpack, 1991; Ashraf e Bhattacharyya, 2001). Além disso, a exposição desnecessária de pacientes sem queixas nasosinusais à radiação da tomografia computadorizada somente para constituir o grupo controle seria eticamente inadequada.

Os pacientes do grupo controle foram submetidos ao mesmo protocolo de aquisição de imagens do grupo leishmaniose mucosa, com equipamento semelhante. As análises tomográficas foram realizadas pelo mesmo profissional, havendo identidade também nos critérios de avaliação utilizados.

Após passar pela análise do radiologista, procedeu-se a revisão dos prontuários para obtenção dos dados pertinentes a pesquisa (Anexo D). Todos os pacientes foram classificados de acordo com a faixa etária, sexo, raça, naturalidade e procedência.

4.11 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS (LEISHMANIOSE MUCOSA X CONTROLE)

Ao final do estudo foram comparadas as alterações tomográficas dos seios paranasais e demais achados tomográficos nos dois grupos, bem como o grau de sinusopatia estimado pelos critérios tomográficos de Lund-Mackay.

4.12 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS PACIENTES DO GRUPO LEISHMANIOSE MUCOSA

Foi realizada uma análise comparativa entre os pacientes do grupo leishmaniose mucosa, que foram subdivididos em dois grupos (1 e 2), de acordo com o valor de corte do score de Lund-Mackay. Foram incluídos no primeiro grupo os pacientes que apresentaram score de Lund-Mackay < 4 (14 pacientes) e, no segundo grupo, os pacientes com score ≥ 4 (40 pacientes). Em seguida, foram realizadas análises univariadas exploratórias em busca de variáveis preditoras associadas a uma maior gravidade de

sinusopatia, como número de tratamentos (evidenciando indiretamente as recidivas e falhas terapêuticas), tipo de tratamento, gravidade da doença e dos sintomas no momento do diagnóstico e tempo de evolução da doença até o primeiro tratamento, além dos achados tomográficos como osteíte, desabamento da pirâmide nasal, erosão do osso nasal, espessamento do palato mole e da cartilagem da pirâmide nasal.

Optou-se por este *cut off* do score de Lund-Mackay pelo fato de artigos da literatura evidenciarem que o valor do score ≥ 4 confirma o diagnóstico de sinusite crônica, enquanto o valor definido para a população saudável, ou seja, sem doença sinusal, é menor que 4 (Flinn e Chapman, 1994; Havas *et al.*, 1988; Ashraf e Bhattacharyya, 2001; Bhattacharyya e Fried, 2003, Bhattacharyya, 2005 e 2010). Assim, os grupos foram divididos em pacientes considerados não doentes do ponto de vista radiológico (sem sinusopatia - score < 4) e pacientes doentes (com sinusopatia - score ≥ 4).

4.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritivamente apresentadas em tabelas de contingência contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas foi avaliada com o teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher. Para achados tomográficos e sintomas foram calculados os índices de sensibilidade, especificidade e acurácia.

A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas, com distribuição normal, foram

apresentadas descritivamente em tabelas contendo média e desvio padrão. As médias destas variáveis foram comparadas com o teste t-Student.

As variáveis quantitativas sem distribuição normal foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo mediana e intervalo interquartílico. As distribuições destas variáveis foram comparadas com o teste Mann-Whitney.

O desenho esquemático (Boxplot) foi utilizado para descrever a variável score de Lund-Mackay, sendo composto pela mediana, identificada com uma linha dentro do retângulo. A distância entre os limites inferior (primeiro quartil) e superior (terceiro quartil) é denominada intervalo interquartílico (IQR). Valores entre limites do retângulo e distância de 1,5 IQR são denominados valores extremos (*), acima de três IQR são denominados valores soltos (o) (Figura 2).

Figura 2 - Exemplo de intervalo interquartilico

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os cálculos foram processados com utilização do software SPSS versão 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

5.1 AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE AS CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DO GRUPO LEISHMANIOSE MUCOSA E CONTROLE

5.1.1 DADOS GERAIS

Foram incluídos no grupo leishmaniose mucosa 54 pacientes, sendo 34 do sexo masculino e 20 do sexo feminino, com idade média de 60 anos (± 13), variando entre 25 e 85 anos. A maioria dos pacientes 25/54 (46,3%) tinha como procedência remota a região Nordeste do Brasil e, 50,0% (27/54) da amostra era constituída por caucasianos. Todos os indivíduos estudados residiam na Cidade de São Paulo na ocasião da realização da tomografia computadorizada.

O grupo controle foi constituído por 40 pacientes, sendo 25 do sexo masculino e 15 do sexo feminino, com idade média de 55 anos (± 15), variando entre 28 e 90 anos. A maioria dos pacientes era composta por indivíduos caucasianos 27/40 (67,5%), e tinha como procedência remota a região Sudeste do Brasil 29/40 (72,5%). Todos os indivíduos estudados residiam na Cidade de São Paulo na ocasião da realização da tomografia computadorizada (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados gerais dos pacientes incluídos no estudo

Variável	Leishmaniose (n=54)		Controle (n=40)		P
Idade (anos)	60 ± 13		55 ± 15		0,094 ¹
Sexo (Masculino)	34	63,0%	25	62,5%	0,963 ²
Naturalidade					
Nordeste	25	46,3%	8	20,0%	0,001 ³
Sudeste	17	31,5%	29	72,5%	
Centro-oeste	3	5,6%	0	0,0%	
Sul	7	13,0%	2	5,0%	
Norte	2	3,7%	1	2,5%	
Etnia					
Branco	27	50,0%	27	67,5%	<0,001 ³
Pardo	19	35,2%	4	10,0%	
Negro	8	14,8%	2	5,0%	
Amarelo	0	0,0%	7	17,5%	

Valor de p < 0,05. 1- t-Student 2- Qui-quadrado 3- Razão de verossimilhança.

5.1.2 PRINCIPAIS ACHADOS DAS TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS DOS SEIOS PARANASAIS

As principais alterações tomográficas encontradas nas tomografias computadorizadas dos seios paranasais dos pacientes do grupo leishmaniose mucosa, e que apresentaram significância estatística em relação ao grupo controle foram falha no septo nasal em 36/54 (66,7%), alterações (redução volumétrica ou ausência) das conchas nasais 21/54 (38,9%), espessamento do revestimento das fossas nasais 21/54 (38,9%), osteíte dos seios paranasais 13/54 (24,1%), obliteração dos complexos ostiomeatais 13/54 (24,1%), espessamento da cartilagem da pirâmide nasal 11/54 (20,4%), desabamento da pirâmide nasal 8/54 (14,8%) e espessamento do palato mole 7/54 (13%) (Figuras 3, 4 e 5).

Figura 3- (A-F) Tomografia computadorizada *multislice* com janela óssea, cortes axiais, demonstrando erosão da asa nasal esquerda (A), extensa erosão do septo nasal, associado a espessamento do revestimento das fossas nasais (B), obliteração completa do seio maxilar esquerdo com espessamento de suas paredes ósseas (osteíte-C), obliteração completa das células etmoidais (D), espessamento difuso das asas nasais com o colapso da pirâmide nasal (E). Tomografia computadorizada mostra integridade do septo e pirâmide nasal em um paciente normal (F)

Figura 4 - (A, C e E) Tomografia computadorizada *multislice* com reformatação em *volume rendering* mostra espessamento difuso das asas nasais com desabamento da pirâmide nasal, (B e F) TC axial e (D) TC sagital com janela para partes moles demonstrando erosão do septo nasal, com espessamento difuso das asas nasais e desabamento da pirâmide nasal

Figura 5 - (A-F) Tomografia computadorizada *multislice* com reformatação em *volume rendering* mostra espessamento difuso das asas nasais com desabamento da pirâmide nasal em ângulos diferentes

No grupo controle, nenhum paciente apresentou falha no septo nasal, espessamento da cartilagem da pirâmide nasal, desabamento da pirâmide nasal ou espessamento do revestimento das fossas nasais e do palato mole. Obliteração dos complexos ostiomeatais foi encontrada em três pacientes (7,5%) do grupo controle, osteíte dos seios paranasais foi observada em apenas 2 (5,0%), assim como alterações nas conchas nasais (Tabela 2).

Tabela 2 - Achados das tomografias computadorizadas dos seios da face dos grupos leishmaniose mucosa e controle

Variável	Leishmaniose (n=54)		Controle (n=40)		P
Falha no septo nasal	36	66,70%	0	0,00%	< 0,001 ¹
Desabamento da pirâmide nasal	8	14,80%	0	0,00%	0,019 ²
Alterações nas conchas nasais	21	38,90%	2	5,00%	< 0,001 ¹
Cistos de retenção/pólipo	15	27,80%	14	35,00%	0,454 ¹
Osteíte dos seios paranasais	13	24,10%	2	5,00%	0,013 ¹
Espessamento do revestimento das fossas nasais	21	38,90%	0	0,00%	< 0,001 ¹
Espessamento da rinofaringe	5	9,30%	0	0,00%	0,070 ²
Espessamento da cartilagem da pirâmide nasal	11	20,40%	0	0,00%	0,002 ²
Espessamento do palato mole	7	13,00%	0	0,00%	0,019 ²
Erosão do osso nasal	3	5,60%	0	0,00%	0,259 ²
Obliteração dos complexos ostiomeatais	13	24,10%	3	7,50%	0,035 ¹

Valor de p < 0,05. 1- Qui-quadrado 2- Exato de Fisher.

5.1.3 GRAU DE OPACIFICAÇÃO DOS SEIOS PARANASAIS

Foi realizada uma análise quantitativa da opacificação parcial dos seios paranasais (grau 1 de Lund-Mackay), através do score de Lund-Mackay modificado e, posteriormente, foi desenvolvido um estudo comparativo entre os dois grupos.

No grupo leishmaniose mucosa, 46/54 (85,2%) pacientes apresentaram espessamento mucoso leve (1A: 1% - 33%) de pelo menos um seio paranasal, enquanto no grupo controle 37/54 (92,5%) indivíduos apresentaram o mesmo achado, evidenciando um grau mais leve de opacificação dos seios paranasais nos pacientes do grupo controle, porém sem significância estatística.

Houve diferença estatisticamente significativa na avaliação do espessamento mucoso em graus moderado (1B) e acentuado (1C) dos seios

paranasais, sendo que 24,1% (13/54) dos pacientes do grupo leishmaniose mucosa apresentaram espessamento mucoso moderado (1B) e 18,5% (10/54) possuíam espessamento mucoso acentuado (1C) de pelo menos um dos seios paranasais. Semelhantes achados não foram observados em nenhum paciente do grupo controle.

Espessamento mucoso de todos os seios paranasais (pansinusal) foi observado em 42,6% (23/54) dos pacientes do grupo leishmaniose mucosa e em 5,0% (2/40) dos pacientes do grupo controle. Vale ressaltar que, embora dois pacientes do grupo controle tenham apresentado o referido achado, o espessamento mucoso encontrado era de grau discreto - 1A.

Nenhum paciente do grupo controle apresentou obliteração total de pelo menos um seio paranasal (opacificação total - grau 2 de Lund-Mackay). O mesmo achado foi identificado em 8/54 (14,8%) pacientes do grupo leishmaniose mucosa.

Obliteração total pansinusal (opacificação total - grau 2 de Lund-Mackay) foi encontrada em 3/54 (5,6%) pacientes do grupo leishmaniose mucosa, e em nenhum paciente do grupo controle, porém sem significância estatística (Tabela 3 e Figura 6).

Tabela 3 - Grau de opacificação dos seios paranasais dos grupos leishmaniose mucosa e Controle (score de Lund-Mackay modificado)

Variável	Leishmaniose (n=54)		Controle (n=40)		P
Espessamento mucoso dos seios paranasais					
1A (leve)	46	85,2%	37	92,5%	0,344 ²
1B (moderado)	13	24,1%	0	0,0%	0,001 ¹
1C (acentuado)	10	18,5%	0	0,0%	0,004 ²
Espessamento mucoso pansinusal	23	42,6%	2	5,0%	< 0,001 ¹
Obliteração total de pelo menos um seio paranasal	8	14,8%	0	0,0%	0,019 ²
Obliteração total pansinusal	3	5,6%	0	0,0%	0,259 ²

Valor de $p < 0,05$. 1- Qui-quadrado 2- Exato de Fisher.

Figura 6 - (A-D) Tomografia computadorizada *multislice* dos seios paranasais com janela óssea, cortes coronal (A), axial (B e C) e sagital (D e E), demonstrando obliteração completa pansinusal; complexo ostiomeatal direito (A), seios maxilares (B), seio frontal (C, D e E1), células etmoidais (D1 e E2) e seio esfenoidal (D2)

5.1.4 MEDIANA DO SCORE DE LUND-MACKAY

Através da análise comparativa da mediana dos scores de Lund-Mackay nos dois grupos, observou-se que, nos 54 pacientes do grupo leishmaniose mucosa a mediana do score de Lund-Mackay foi equivalente a 7, enquanto nos 40 pacientes do grupo controle, a mediana foi de 3 ($p < 0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Mediana e intervalo interquartil do score de Lund-Mackay dos grupos leishmaniose mucosa e controle

Variável	Leishmaniose (n=54)	Controle (n=40)	P
Score de Lund-Mackay			
Score Direito	4 (2 - 5)	1 (1 - 2)	$< 0,001^1$
Score Esquerdo	4 (2 - 5)	2 (1 - 2)	$< 0,001^1$
Score Total	7 (3 - 10)	3 (2 - 5)	$< 0,001^1$

Valor de $p < 0,05$. 1- Mann-Whitney.

5.1.5 ANÁLISE DO SCORE DE LUND-MACKAY POR GRÁFICO DE BOXPLOT

A análise comparativa dos scores de Lund-Mackay por gráfico de boxplot nos dois grupos revelou que os pacientes do grupo leishmaniose mucosa apresentaram valores de score de Lund-Mackay mais elevados (direito, esquerdo e total), em relação aos indivíduos do grupo controle (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Gráfico de boxplot entre os pacientes dos grupos leishmaniose mucosa e Controle

5.2 AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE AS CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DO GRUPO LEISHMANIOSE MUCOSA COM SCORE DE LUND-MACKAY < 4 E ≥ 4

5.2.1 DADOS GERAIS

Os 54 pacientes do grupo leishmaniose mucosa foram divididos em dois grupos, segundo o valor de corte de Lund-Mackay pré-determinado. O grupo 1 (Lund-Mackay < 4) foi composto por 14 pacientes, em sua maioria do sexo feminino 9/14 (64,3%), com idade média de 53 anos (± 15), variando entre 25 e 80 anos. A maioria dos pacientes era caucasiana 8/14 (57,1%), procedente da região Sudeste do Brasil 6/14 (42,9%).

O grupo 2 (Lund-Mackay ≥ 4) foi formado por 40 pacientes, dos quais 29/40 72,5% eram do sexo masculino, com idade média de 62 anos (± 12), variando entre 33 e 85 anos. A maioria dos pacientes era caucasiana 19/40 (47,5%), procedente da região Nordeste do Brasil 20/40 (50%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Dados gerais dos pacientes do grupo leishmaniose mucosa

Variável	Lund-Mackay < 4 (n=14)		Lund-Mackay ≥ 4 (n=40)		P
Idade (anos)	53 ± 15		62 ± 12		0,019 ¹
Sexo (Masculino)	5	35,7%	29	72,5%	0,014 ²
Naturalidade					
Nordeste	5	35,7%	20	50,0%	0,667 ³
Sudeste	6	42,9%	11	27,5%	
Centro-oeste	1	7,1%	2	5,0%	
Sul	1	7,1%	6	15,0%	
Norte	1	7,1%	1	2,5%	
Etnia					
Branco	8	57,1%	19	47,5%	0,588 ³
Pardo	5	35,7%	14	35,0%	
Negro	1	7,1%	7	17,5%	
Amarelo	0	0,0%	0	0,0%	

Valor de p < 0,05. 1- t-Student 2- Qui-quadrado 3- Razão de verossimilhança

Os principais sintomas otorrinolaringológicos apresentados no momento do diagnóstico foram obstrução nasal 53/54 (98,0%), epistaxe 41/54 (76,0%) e rinorreia 28/54 (28%), ao passo que hipertensão foi a comorbidade mais prevalente nesta população 32/54 (60,0%). A localização da doença no momento do diagnóstico e a presença de lesão cutânea prévia estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6 - Localização da doença e lesão cutânea prévia

Variável	Lund-Mackay<4 (n=14)		Lund-Mackay ≥4 (n=40)		P
Localização da doença					
Septo	12	85,7%	39	97,5%	0,161 ²
Pálato	3	21,4%	19	47,5%	0,088 ¹
Laringe	2	14,3%	6	15,0%	1,000 ²
Septo/pálato	2	14,3%	18	45,0%	0,041 ¹
Septo/laringe	0	0,0%	5	12,5%	0,311 ²
Septo/pálato/laringe	0	0,0%	3	7,5%	0,560 ²
Lesão cutânea prévia	9	64,3%	22	55,0%	0,545 ¹

Valor de $p < 0,05$. 1- Qui-quadrado 2- Exato de Fisher.

5.2.2 COMPARAÇÃO DOS ACHADOS TOMOGRÁFICOS ENCONTRADOS ENTRE OS PACIENTES DO GRUPO LEISHMANIOSE MUCOSA

Do ponto de vista radiológico, pode-se considerar que 40 (74,1%) dos 54 pacientes com diagnóstico de LM deste estudo apresentavam achados tomográficos compatíveis com sinusopatia crônica (Lund-Mackay ≥ 4).

O estudo comparativo entre os achados tomográficos encontrados nos pacientes com história de leishmaniose dos grupos 1 (Lund-Mackay <4) e 2 (Lund-Mackay ≥ 4), revelou alterações estatisticamente significantes nas conchas nasais 19/40 (47,5%), espessamento do revestimento das fossas nasais 19/40 (47,5%), osteíte dos seios paranasais 13/40 (32,5%) e

obliteração dos complexos ostiomeatais 13/40 (32,5%) naqueles pacientes com score Lund-Mackay ≥ 4 (Tabela 6). Nenhum paciente do grupo Lund-Mackay < 4 apresentou osteíte dos seios paranasais ou obliteração dos complexos ostiomeatais. Foram encontradas alterações nas conchas nasais e espessamento do revestimento das fossas nasais em apenas 2/14 (14,3%) dos pacientes com score Lund-Mackay < 4 (Tabela 7).

Tabela 7 - Achados das tomografias computadorizadas dos seios da face do grupo leishmaniose mucosa

Variável	Lund-Mackay < 4 (n=14)		Lund-Mackay ≥ 4 (n=40)		P
Falha no septo nasal	7	50,0%	29	72,5%	0,188 ¹
Desabamento da pirâmide nasal	1	7,1%	7	17,5%	0,664 ¹
Alterações nas conchas nasais	2	14,3%	19	47,5%	0,028 ²
Cistos de retenção/pólipo	2	14,3%	13	32,5%	0,302 ¹
Osteíte dos seios paranasais	0	0,0%	13	32,5%	0,013 ¹
Espessamento do revestimento das fossas nasais	2	14,3%	19	47,5%	0,028 ²
Espessamento da rinofaringe	1	7,1%	4	10,0%	1,000 ¹
Espessamento da cartilagem da pirâmide nasal	1	7,1%	10	25,0%	0,253 ¹
Espessamento do palato mole	2	14,3%	5	12,5%	1,000 ¹
Erosão do osso nasal	0	0,0%	3	7,5%	0,560 ¹
Obliteração dos complexos ostiomeatais	0	0,0%	13	32,5%	0,013 ¹

Valor de $p < 0,05$. 1- Fisher's Exact Test 2- Pearson Chi-Square.

5.2.3 COMPARAÇÃO DO GRAU DE OPACIFICAÇÃO DOS SEIOS PARANASAIS ENTRE OS PACIENTES DO GRUPO LEISHMANIOSE MUCOSA

Foi realizada análise quantitativa do grau de opacificação parcial dos seios paranasais (grau 1 de Lund-Mackay) entre os pacientes dos grupos 1 (Lund-Mackay < 4) e 2 (Lund-Mackay ≥ 4), através do score de Lund-Mackay modificado.

Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na avaliação do espessamento mucoso moderado (1B) dos seios paranasais,

porém o espessamento mucoso acentuado (1C) não apresentou significância estatística. Espessamento mucoso em grau moderado de pelo menos um dos seios paranasais foi encontrado em 32,5% (13/40) dos pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 , enquanto espessamento mucoso em grau acentuado foi encontrado em 22,5% (9/40) dos pacientes. Espessamento mucoso em grau moderado não foi encontrado em nenhum paciente do grupo Lund-Mackay < 4 , ao passo que o espessamento em grau acentuado foi encontrado em apenas 1 (7,1%) paciente.

Obliteração (opacificação total - grau 2 de Lund-Mackay) de pelo menos um seio paranasal foi observada em 8/40 pacientes (20,0%) do grupo Lund-Mackay ≥ 4 , o que não foi identificado em nenhum paciente do grupo Lund-Mackay < 4 , o que denota a gravidade da sinusopatia naquela população ($p = 0,095$) (Tabela 8 e Figura 7).

Tabela 8 - Grau de opacificação dos seios paranasais do grupo Leishmaniose mucosa

Variável	Lund-Mackay < 4 (n=14)		Lund-Mackay ≥ 4 (n=40)		P
Espessamento mucoso dos seios paranasais					
1A (leve)	13	92,9%	33	82,5%	0,664 ¹
1B (moderado)	0	0,0%	13	32,5%	0,013 ²
1C (acentuado)	1	7,1%	9	22,5%	0,263 ²
Obliteração total de pelo menos um seio paranasal	0	0,0%	8	20,0%	0,095 ¹

Valor de $p < 0,05$. 1- Fisher's Exact Test 2- Pearson Chi-Square.

Figura 7 - (A-D) Tomografia computadorizada *multislice* com janela óssea, cortes axiais, demonstrando ampla erosão do septo nasal, associado a espessamento do revestimento das fossas nasais, obliteração completa dos seios maxilares com espessamento de suas paredes ósseas (A); obliteração completa das células etmoidais anteriores e posteriores à esquerda e espessamento mucoso à direita, associado a espessamento de suas paredes ósseas (osteíte) (B); erosão do osso nasal e do ducto nasolacrimal à esquerda (C); obliteração completa do seio frontal à esquerda associado à osteíte inflamatória de suas paredes (D)

5.2.4 TEMPO DE EVOLUÇÃO ATÉ O PRIMEIRO TRATAMENTO, GRAVIDADE DA DOENÇA E DOS SINTOMAS NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO ENTRE OS PACIENTES DO GRUPO LEISHMANIOSE MUCOSA

O tempo de sintomas até o primeiro tratamento (menor de um ano, entre um e dois anos e maior de anos) foi avaliado nos dois grupos, além da gravidade da doença e dos sintomas no momento do diagnóstico.

Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na avaliação do tempo de evolução da doença até o primeiro tratamento. Entre os pacientes do grupo Lund-Mackay < 4 , 28,6% (4/14) apresentaram tempo de evolução da doença até o primeiro tratamento menor que um ano, ao passo que no grupo Lund-Mackay ≥ 4 , o mesmo achado foi encontrado em 12,5% (5/40) dos pacientes. O tempo de evolução da doença entre um e dois anos foi observado em 50,0% (7/14) dos pacientes do grupo Lund-Mackay < 4 , e em 20,0% (8/40) dos pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 . Já o tempo de evolução maior que dois anos foi observado em 21,4% (3/14) dos pacientes do grupo Lund-Mackay < 4 , e em 67,5% (27/40) dos pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 . Ou seja, 78,6% (11/14) dos pacientes do grupo Lund-Mackay < 4 tiveram até dois anos de sintomas até o primeiro tratamento, enquanto a maioria dos pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 apresentou um tempo de evolução da doença superior a dois anos.

Doença leve, moderada e grave no momento do diagnóstico foi encontrada em 55,0% (22/40), 30,0% (12/40) e 15,0% (6/40) dos pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 , respectivamente. Entre os pacientes do grupo Lund-Mackay < 4 , 92,9% (13/14) apresentaram a forma leve da doença e a forma moderada foi identificada em apenas um indivíduo (7,1%), não

havendo nenhuma apresentação da forma grave entre os pacientes deste grupo ($p = 0,014$).

De forma semelhante, os sintomas em grau leve, moderado e acentuado foram encontrados em 52,5% (21/40), 32,5% (13/40) e 15,0% (6/40), respectivamente, entre os pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 . No grupo Lund-Mackay < 4 , sintomas leves da doença foram observados em 85,7% (12/14) dos pacientes, 14,3% (2/14) apresentaram sintomas moderados, e nenhum paciente apresentou sintomas graves da doença ($p = 0,034$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Tempo de sintomas até o primeiro tratamento, gravidade da doença e dos sintomas no momento do diagnóstico

Variável	Lund-Mackay < 4 (n=14)		Lund-Mackay ≥ 4 (n=40)		p
Tempo de sintomas até o 1º tratamento					
<1ano	4	28,6%	5	12,5%	0,010 ¹
1-2anos	7	50,0%	8	20,0%	
>2anos	3	21,4%	27	67,5%	
Gravidade da doença					
Leve	13	92,9%	22	55,0%	0,014 ¹
Moderado	1	7,1%	12	30,0%	
Grave	0	0,0%	6	15,0%	
Gravidade dos sintomas					
Leve	12	85,7%	21	52,5%	0,034 ¹
Moderado	2	14,3%	13	32,5%	
Grave	0	0,0%	6	15,0%	

Valor de $p < 0,05$. 1- Razão de verossimilhança.

5.2.5 NÚMERO DE TRATAMENTOS REALIZADOS E TIPO DE MEDICAMENTO UTILIZADO ENTRE OS PACIENTES DO GRUPO LEISHMANIOSE MUCOSA

Apesar dos pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 terem apresentado um maior número de falhas terapêuticas 12/40 (30,0%) em relação aos pacientes do grupo Lund-Mackay < 4 , onde apenas uma falha terapêutica foi observada, tal achado não apresentou significância estatística.

Igualmente, a classe de medicamento utilizada nos tratamentos não apresentou relação significativa com maior score de Lund-Mackay (Tabela 10).

Tabela 10 - Número de tratamentos realizados e tipo de medicamento utilizado

Variável	Lund-Mackay < 4 (n=14)		Lund-Mackay ≥ 4 (n=40)		P
Tratamento (>1)	1	7,1%	12	30,0%	0,146 ¹
1º Tratamento					
Glucantime	7	50,0%	17	42,5%	0,363 ²
Pentamidina	4	28,6%	4	10,0%	
Anfotericina B	1	7,1%	4	10,0%	
Amphocil	1	7,1%	8	20,0%	
Ambisome	1	7,1%	4	10,0%	
Itraconazol	0	0,0%	3	7,5%	
2º Tratamento					
Glucantime	0	0,0%	2	16,7%	0,769 ²
Pentamidina	0	0,0%	1	8,3%	
Anfotericina B	0	0,0%	2	16,7%	
Amphocil	1	100,0%	3	25,0%	
Ambisome	0	0,0%	1	8,3%	
Itraconazol	0	0,0%	3	25,0%	

Valor de $p < 0,05$. 1- Fisher's Exact Test 2- Razão de verossimilhança.

5.2.6 MEDIANA DO SCORE DE LUND-MACKAY

A análise comparativa da mediana dos scores de Lund-Mackay nos dois grupos revelou que, entre os pacientes do grupo Lund-Mackay <4 , a mediana do score foi de 2. Nos pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 a mediana foi de 8 ($p < 0,001$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Mediana e intervalo interquartil do score de Lund-Mackay dos pacientes do grupo leishmaniose mucosa

Variável	Lund-Mackay < 4 (n=14)	Lund-Mackay ≥ 4 (n=40)	P
Score de Lund-Mackay			
Score Direito	1 (1 - 1)	4 (2 - 5)	$< 0,001$
Score Esquerdo	2 (1 - 2)	4 (3 - 5)	$< 0,001$
Score Total	2 (1 - 3)	8 (5 - 10)	$< 0,001$

Valor de $p < 0,05$. 1- Mann-Whitney.

5.2.7 ANÁLISE DO SCORE DE LUND-MACKAY POR GRÁFICO DE BOXPLOT

Foi ainda realizada uma análise comparativa dos scores de Lund-Mackay por gráfico de boxplot nos dois grupos. Observou-se que os pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 apresentam scores mais elevados (direito, esquerdo e total) do que os pacientes do grupo Lund-Mackay < 4 (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Gráfico de boxplot entre os pacientes do grupo leishmaniose mucosa (score <4 e ≥ 4)

As características da população estudada assemelham-se ao que é comumente descrito na literatura referente a populações com leishmaniose mucosa. Esses indivíduos são habitualmente adultos que, após lesão cutânea sintomática ou não na infância, produzem metástases mucosas na idade adulta (Marsden, 1986; Amato *et al.*, 2003a). Neste estudo, o grupo leishmaniose mucosa era composto por 54 pacientes, sendo 34 do sexo masculino e 20 do sexo feminino, com idade média de 60 anos (± 13). A maior incidência entre indivíduos do sexo masculino pode estar associada à resposta imunológica, uma vez que a testosterona em estudos “in vitro” pode aumentar a produção de IL-4 e TGF- β , ocasionando lesões mais graves (Travi *et al.*, 2002; Snider *et al.*, 2009). Outra hipótese diz respeito a possibilidade de maior exposição ao flebótomo no ambiente de trabalho (Bacaer e Guernaoui, 2006; Jirmanus *et al.*, 2012). Segundo Machado-Coelho *et al.* (2005), as formas mucosa e disseminada da leishmaniose podem estar associadas ao sexo masculino, idade adulta avançada e atividade ocupacional relacionada a agricultura, uma vez que agricultores tendem a ser homens em idade adulta, com maior exposição a genótipos parasitários associados ao envolvimento mucoso (Schrieffer *et al.*, 2004 e 2009; Jirmanus *et al.*, 2012). Adicionalmente, uma porcentagem dos pacientes que contraem a forma cutânea da doença, especialmente os não

tratados adequadamente, irá desenvolver a LM na idade adulta. Outro fator que pode explicar a idade avançada dos pacientes deste estudo parece estar relacionado ao fato de que a maioria dos pacientes que são encaminhados para o Ambulatório de Leishmanioses do HC-FMUSP já passou por algum tipo de tratamento ou necessita de confirmação do diagnóstico de leishmaniose mucosa (Amato *et al.*, 2009).

Semelhantemente ao que foi observado em outros estudos (Jirmanus *et al.*, 2012; Amato *et al.*, 2009) a maioria dos pacientes deste estudo (46,3%) tinha como região de origem o Nordeste do Brasil, uma das principais regiões endêmicas para contaminação pela *Leishmania (V) braziliensis*, onde também podem ser encontrados aproximadamente 50,0% dos estabelecimentos de agricultura familiar do país, segundo o censo agropecuário realizado em 2006 (IBGE, 2006).

Os referidos aspectos imunológicos e sócio-demográficos demonstram sua relevância neste estudo inclusive quando se considera o grupo com score de Lund-Mackay ≥ 4 , caracterizado pela maior prevalência de homens, com idade média 62 (± 12) anos, procedentes da região Nordeste do país. Os indivíduos deste grupo também apresentaram doença mais grave no momento do diagnóstico e maiores alterações tomográficas associadas à LM em relação ao grupo Lund-Mackay < 4 , composto majoritariamente por indivíduos mais jovens (idade média de 53 ± 15 anos), mulheres e procedentes da região Sudeste.

Os sintomas observados nos pacientes do grupo leishmaniose mucosa estão entre os mais comumente descritos na literatura, o que inclui

obstrução nasal, epistaxe e rinorreia (Palheta Neto *et al.*, 2008; Amato *et al.*, 2009). De acordo com Marsden (1986), os referidos sintomas estão entre os mais precoces da LM, frequentemente acompanhados por granuloma no septo nasal anterior, podendo evoluir para perfuração do septo nasal.

A localização da doença inicial nos pacientes do grupo leishmaniose, predominou no septo nasal, o que foi observado em 51/54 (94,0%) dos pacientes, semelhante aos relatos da literatura (Marsden, 1984; Scott, 1985; Marsden, 1986), apesar de ser expressivo o acometimento concomitante de septo e palato, o que foi observado em 20/54 (37,0%) dos pacientes. Embora a lesão primária, na maioria das vezes, tenha início no septo nasal e geralmente evolua como um granuloma latente, disseminando-se para as regiões do pálato, faringe e laringe (Lessa *et al.*, 2007; Palheta Neto *et al.*, 2008; Amato *et al.*, 2009), ocasionalmente pode ocorrer lesão inicial em pálato, o que foi identificado em dois pacientes. A predileção pelo acometimento inicial em septo nasal não é bem esclarecida, mas alguns autores defendem a teoria de que a temperatura mais baixa desta localização em relação ao restante do organismo ocasionaria uma resposta macrofágica inadequada em eliminar a leishmania (Scott, 1985; Marsden, 1986).

Lesões na cavidade oral, faringe e laringe raramente ocorrem isoladamente, sendo frequentemente associadas à lesão inicial da mucosa nasal (Marsden, 1986; Palheta Neto *et al.*, 2008; Amato *et al.*, 2009). O mesmo foi observado entre os indivíduos deste estudo, uma vez que 28/54 (52,0%) pacientes apresentaram lesão em mais de uma mucosa. É interessante ressaltar que 26 destes pacientes pertenciam ao grupo Lund-Mackay ≥ 4 e

apresentavam maiores sequelas da doença, além de doença mais grave no momento do diagnóstico em relação ao grupo Lund-Mackay < 4 .

Lesão cutânea prévia foi identificada em 31/54 (54,0%) pacientes, semelhantemente aos resultados encontrados por Amato *et al.* (2009) em um estudo de coorte com 140 pacientes. No entanto, Sáenz *et al.* (1989) e Jirmanus *et al.* (2012), observaram a presença de cicatriz cutânea prévia em 21 de 25 pacientes (84%) e em 43 de 52 pacientes (83%), respectivamente. A referida diferença pode estar associada a contaminações assintomáticas, que igualmente poderiam levar ao desenvolvimento da forma mucosa tardia, embora também exista a possibilidade de que a inoculação do parasita tenha se dado na transição cutaneomucosa da estrutura nasal (Lessa *et al.*, 2007).

Sabe-se que o diagnóstico precoce da LM é pouco frequente, geralmente um achado casual durante o exame físico de rotina em pacientes com lesão ativa ou cicatriz cutânea prévia, uma vez que o paciente costuma buscar assistência apenas quando existe destruição parcial da mucosa e/ou cartilagem nasal (Marsden, 1986; Herwaldt, 1999; Boaventura *et al.*, 2006). Entre os pacientes do grupo leishmaniose mucosa, 30/54 (56,0%) apresentaram tempo de sintomas superior a dois anos até o primeiro tratamento, dados semelhantes ao que foi recentemente obtido por Jirmanus *et al.* (2012). É interessante destacar que 27/40 (67,5%) dos pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 apresentavam tempo de sintomas até o primeiro tratamento superior a dois anos, ao passo que em apenas 3/14 (21,4%) pacientes do grupo Lund-Mackay < 4 tal achado foi encontrado, o que pode

explicar a presença de maiores sequelas, além de doença mais grave no momento do diagnóstico entre os pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 .

Similarmente aos dados encontrados por Amato *et al.* (2009), em uma coorte de 140 pacientes com LM, 35/54 (65%) pacientes do presente estudo apresentaram a forma leve da doença, enquanto as formas moderada e grave foram identificadas em 13/54 (24,0%) e 6/54 (11,0%) pacientes, respectivamente. A forma leve da doença foi observada em 92,9% dos pacientes do grupo Lund-Mackay < 4 , ao passo que 45,0% dos pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 apresentavam doença moderada e grave. Vale ressaltar o fato de que este grupo era composto majoritariamente por homens (72,5%) em idade avançada, procedentes da região nordeste do país. Quando comparados ao grupo Lund-Mackay < 4 , composto por pacientes mais jovens, do sexo feminino e procedentes da região sudeste, os pacientes do grupo Lund-Mackay ≥ 4 apresentavam maiores sequelas da doença, além de doença mais grave no momento do diagnóstico.

O percentual de falha terapêutica nos pacientes com LM foi de 24,0% (13/54), semelhante aos números relatados na literatura (Amato *et al.*, 2007a e 2008). Embora não seja estatisticamente significativa, o maior número de falhas foi observado no grupo leishmaniose mucosa ≥ 4 (12/54), o que pode representar uma tendência a maior severidade de alterações estruturais da anatomia sinusal.

Apesar do grau de destruição que a LM ocasiona, este é o segundo estudo da literatura a avaliar as alterações estruturais da face e dos seios paranasais por meio de TCM em pacientes com leishmaniose mucosa

tratada, e o primeiro trabalho a comparar tais achados radiológicos com uma população de indivíduos normais que realizaram tomografia computadorizada de órbita.

Alterações no septo nasal e pirâmide nasal já foram descritas em estudos clínicos e otorrinolaringológicos sobre a apresentação clínica e sequelas da LM (Boaventura *et al.*, 2006; Palheta Neto *et al.*, 2008; Fornazieri *et al.*, 2008), porém foram pouco exploradas na literatura por exames de imagem como a TCM (Camargo *et al.*, 2010; Viglianesi *et al.*, 2011). Neste trabalho, como continuação do primeiro estudo publicado por nosso grupo em 2010, foi realizado um mapeamento mais detalhado das alterações da anatomia da face e seios paranasais provocadas pela infiltração e sequelas da patologia de base (Figuras 8 e 9).

Figura 8 - (A, B e C) Tomografia computadorizada *multislice* com reformatação em *volume rendering* mostra erosão da asa nasal esquerda. TC axial (D) e sagital (E) com janela de partes moles demonstrando erosão da asa nasal esquerda (setas), com espessamento das fossas nasais e seio maxilar esquerdo, e (F) corte sagital mostrando a asa nasal contralateral preservada

Figura 9 - (A, B e C) Tomografia computadorizada *multislice* com reformatação em *volume rendering* , mostra espessamento difuso das asas nasais com desabamento da pirâmide nasal. TC axial (D, E e F) com janela óssea demonstra extensa erosão do septo nasal, espessamento mucoso dos seios maxilares associado a esclerose das paredes ósseas dos seios paranasais (osteíte) (D e E). Nota-se ainda erosão óssea das células etmoidais anteriores (seta), associado a espessamento mucoso da cavidade nasal e células etmoidais posteriores (F)

Apesar de escassos, alguns trabalhos na literatura descreveram por meio da TCM as alterações da anatomia da face e seios paranasais provocadas por outras doenças granulomatosas mais prevalentes na região de cabeça e pescoço, tais como granulomatose de Wegener, sarcoidose, tuberculose, hanseníase, sífilis e doenças fúngicas. Os principais achados

de imagem descritos foram linfonodomegalias, espessamento mucoso do sistema sinusal acompanhado de osteíte, perfuração do septo nasal e erosão óssea em alguns casos, além de espessamento da mucosa da rinofaringe, orofaringe e laringe, entre outros (Grindler *et al.*, 2009; Razek e Castillo, 2010; Vaid *et al.*, 2010).

A anatomia da face e seios paranasais constitui um desafio para os exames de imagem pelo fato de serem encontrados nessa região os ossos mais finos e densos do corpo humano, bem como tecidos moles muito delicados. Tais fatores tornam esta anatomia um enorme desafio técnico para qualquer aparelho de tomografia computadorizada, uma vez que praticamente nenhuma outra região no corpo humano requer níveis tão elevados de resolução e informação funcional adicional (Imhof *et al.*, 2003).

A imagem seccional revolucionou a prática da radiologia, otorrinolaringologia e cirurgia de cabeça e pescoço, de modo que os papéis complementares da TCM e ressonância magnética as tornam ferramentas fundamentais no diagnóstico e manejo de acometimentos benignos e malignos nesta região (Wippold, 2007).

Atualmente, a TCM pode ser considerada o padrão ouro dos métodos de imagem para avaliação dos seios paranasais e sinusopatia, por permitir adequada avaliação tanto das estruturas ósseas como de partes moles, possibilitando a visualização das cavidades paranasais e também de suas vias de drenagem, incluindo o complexo ostiomeatal, o recesso frontal e o etmoidoesfenoidal (Bhattacharyya, 2006 e 2010). Assim, a TCM pode ser uma ferramenta diagnóstica interessante na avaliação das doenças granulomatosas que acometem a região da face e cavidade nasal (Grindler

et al., 2009; Razek e Castillo, 2010; Vaid *et al.*, 2010). Além disso, ela contribui para a identificação de variantes anatômicas relacionadas a sinusites e, nos pacientes que serão submetidos a procedimentos endonasais, permite o adequado mapeamento anatômico das fossas nasais e seios paranasais (Gebrim, 2005; Madani e Beale, 2009; Dym *et al.*, 2012).

Neste estudo, as tomografias computadorizadas dos seios paranasais realizadas nos pacientes do grupo leishmaniose mucosa revelaram falha no septo nasal em 36/54 (66,7%) pacientes, prevalência semelhante ao que é relatado na literatura em estudos de manifestações otorrinolaringológicas da LM (Boaventura *et al.*, 2006; Palheta Neto *et al.*, 2008; Fornazieri *et al.*, 2008), onde a perfuração septal é o achado mais frequente. Outros achados relacionados à LM foram o espessamento da cartilagem da pirâmide nasal (20,4%) e desabamento da pirâmide nasal (14,8%), que levam o paciente a apresentar a facies leishmaniótica (nariz de tapir) devido à infiltração de células inflamatórias em tais estruturas. Apesar de ser pouco frequente, a erosão óssea pode ocorrer nos casos mais graves (Palheta Neto *et al.*, 2008), o que foi observado em três pacientes (Figuras 10 e 11). Além disso, 13% (7/54) dos pacientes apresentaram espessamento do palato mole, o que provavelmente representa sequela da doença nesta topografia, que é o segundo local mais frequente de acometimento pela LM (Marsden, 1986). Conforme estudos supracitados de manifestações otorrinolaringológicas da LM, o fato dos achados acima descritos não terem sido encontrados em nenhum paciente do grupo controle corrobora a hipótese de que as referidas alterações sejam secundárias as sequelas da doença.

Figura 10 - (A-F) Tomografia computadorizada *multislice* com reformatação em *volume rendering* mostra espessamento difuso das asas nasais com desabamento da pirâmide nasal (A, B e C), e erosão do osso nasal (E - seta verde)

Figura 11 - (A e C) Tomografia computadorizada *multislice* com reformatação em *volume rendering* da mesma paciente da Figura 10 mostra espessamento difuso das asas nasais com desabamento da pirâmide nasal (A), e erosão do osso nasal (C - seta verde). (B e D) TC axial janela de partes moles (B) demonstrando ampla erosão do septo nasal, associado a espessamento difuso das asas nasais, obliteração completa do seio maxilar esquerdo e espessamento mucoso à direita (1C). Janela óssea (D) além do espessamento das paredes ósseas das cavidades paranasais, notar a erosão do osso nasal à esquerda (mesmo local da imagem em *volume rendering*, seta verde em C)

O septo nasal cartilaginoso é o local mais comum de acometimento nos pacientes com leishmaniose mucosa (Marsden, 1986; Palheta Neto *et al.*, 2008). Atenção menos expressiva tem sido dedicada ao envolvimento de outras regiões do nariz e dos seios paranasais. Neste estudo, as imagens tomográficas revelaram espessamento mucoso dos seios paranasais em

grau moderado e acentuado, velamento de pelo menos um dos seios paranasais e velamento pansinusal apenas nos pacientes do grupo leishmaniose mucosa. Dados semelhantes foram observados por Lohrmann *et al.* (2006) e Grindler *et al.* (2009) em coortes com 28 e 74 pacientes respectivamente, sobre achados tomográficos na granulomatose de Wegener (Lohrmann *et al.*, 2006; Grindler *et al.*, 2009).

Espessamento mucoso pansinusal foi observado em 42,6% dos pacientes do grupo leishmaniose mucosa e apenas em 5% dos controles. No entanto, quando identificado nos pacientes do grupo controle, o referido achado se deve a presença de espessamento mucoso de grau leve (1A), o que pode ser explicado pelo fato de que alterações incidentais nos seios paranasais podem ser comumente encontradas em indivíduos normais, não representando sinusopatia, conforme descrito em estudos prévios (Havas *et al.*, 1988; Calhoun e Waggenpack, 1991; Ashraf e Bhattacharyya, 2001; Bhattacharyya e Fried, 2003). O mesmo achado, quando observado nos pacientes do grupo leishmaniose mucosa, decorria majoritariamente de um espessamento mucoso mais acentuado (1B e 1C), o que denota uma maior gravidade de sinusopatia nesta população.

A rinossinusite crônica é a principal indicação da tomografia computadorizada dos seios paranasais, e a TCM é atualmente o principal método de avaliação desta patologia (Benninger *et al.*, 2003). Os sinais tomográficos indicativos de rinossinusite crônica incluem espessamento mucoso difuso ou focal, com opacificação completa ou parcial dos seios paranasais; associado ou não a remodelamento ósseo com espessamento

uniforme causado por osteíte, que ocorre devido à inflamação crônica da mucosa adjacente (Campbell *et al.*, 2009). A TCM é também considerada o método diagnóstico padrão para avaliação da presença e do grau de extensão da osteíte, dada sua capacidade de predizer a referida patologia de forma confiável em pacientes com doença sinusal avançada (Georgalas, 2013).

Neste estudo, pacientes do grupo leishmaniose mucosa apresentaram alterações tomográficas compatíveis com rinossinusite crônica, o que praticamente não foi observado no grupo controle, tais como alterações das conchas nasais (38,9%), espessamento do revestimento das fossas nasais (38,9%) e rinofaringe (9,3%), osteíte dos seios paranasais (24,1%) e obliteração dos complexos osteomeatais (24,1%), reforçando os achados referentes a espessamento mucoso de significado patológico acima descritos. Lohrmann *et al.* (2006) avaliaram achados tomográficos dos seios paranasais de 28 pacientes com granulomatose de Wegener sem história de cirurgia prévia, tendo observado espessamento mucoso dos seios paranasais em 75% dos pacientes, erosão óssea em 54%, opacificação parcial em 25%, osteíte em 21% e espessamento ósseo em 18% dos indivíduos.

O fenômeno do remodelamento ósseo na sinusite crônica tem sido objeto de diversos estudos na literatura nos últimos anos (Perloff *et al.*, 2000; Khalid *et al.*, 2002; Chiu, 2005; Cho *et al.*, 2006; Bhandarkar *et al.*, 2011; Georgalas, 2013). De acordo com Cho *et al.* (2006), pacientes com rinossinusite crônica podem apresentar espessamento ósseo anormal (hiperostose) das paredes sinusais na tomografia computadorizada dos seios da face. O osso da parede sinusal não é uma estrutura estática, mas

uma substância dinâmica que responde a uma variedade de estímulos, tais como inflamação, infecção, trauma mecânico e tumores, que podem levar ao aumento de mediadores inflamatórios como prostaglandinas e leucotrienos, que ativam os osteoblastos levando ao remodelamento ósseo (Giacchi *et al.*, 2001; Chiu, 2005). Assim, a mucosa sinusal e osso subjacente constituem estruturas que se comunicam durante a inflamação crônica (Cho *et al.*, 2006), de maneira que o espessamento e esclerose das paredes ósseas dos seios paranasais são, ao menos em parte, secundários ao avanço da inflamação através do sistema harvesiano no interior do osso (Khalid *et al.*, 2002; Perloff *et al.*, 2003). Consequentemente, o remodelamento ósseo pode ser compreendido como um processo contínuo e adaptativo, que envolve a remoção e substituição da matriz óssea pela interação entre a atividade osteoclástica e osteoblástica (Cho *et al.*, 2006).

O score de Lund-Mackay tem sido amplamente utilizado para a avaliação tomográfica da rinossinusite crônica, principalmente em razão de seu fácil processo de estadiamento, conforme mencionado na revisão da literatura (Metson *et al.*, 1997; Okushi *et al.*, 2013). Estudos prévios definiram o score de Lund-Mackay ≥ 4 como padrão ouro para o diagnóstico de sinusite crônica, enquanto números abaixo deste valor de corte geralmente refletem achados incidentais sem significado patológico, principalmente quando secundários a um espessamento mucoso de grau leve, conforme observado no grupo controle deste estudo, em que a mediana do score de Lund-Mackay foi equivalente a 3 (Havas *et al.*, 1988; Calhoun e Waggenpack, 1991; Ashraf e Bhattacharyya, 2001; Bhattacharyya e Fried, 2003).

A avaliação dos seios paranasais é frequentemente realizada clinicamente, sem a necessidade do diagnóstico por imagem. Entretanto, em algumas situações, o uso de imagens pode ser uma contribuição fundamental para solucionar um dilema diagnóstico, confirmar um diagnóstico, avaliar a extensão de uma condição conhecida ou avaliar uma causa subjacente (Dym *et al.* 2012).

A análise das tomografias computadorizadas dos seios paranasais de 74 pacientes com granulomatose de Wegener, no maior levantamento radiológico da doença publicado por Grindler *et al.* (2009), revelou uma alta prevalência de anormalidades ósseas e alterações na mucosa. O estudo demonstrou que qualquer um dos seios paranasais pode ser afetado e, frequentemente, os pacientes apresentaram envolvimento de múltiplos seios, com uma média de score de Lund-Mackay de 10. Neste estudo 44 pacientes possuíam história prévia de cirurgia dos seios paranasais e, neste grupo, a média de score de Lund-Mackay se mostrou mais elevada (11,3) em relação aos 30 pacientes sem história prévia de cirurgia onde o score de Lund-Mackay foi de 8,1 (Grindler *et al.*, 2009).

A doença de Wegener é uma granulomatose não-específica sistêmica rara mas, assim como a leishmaniose mucosa, que é uma granulomatose específica localizada, apresenta íntima associação com o trato sinusal, com envolvimento em 85% dos pacientes diagnosticados (McDonald e DeRemee, 1983). Alterações tomográficas dos seios paranasais na granulomatose de Wegener são comuns, e podem se manifestar através de vários achados de imagem, incluindo espessamento mucoso, opacificação sinusal, perfuração

do septo nasal, erosão óssea, neo-osteogênese, osteíte e destruição óssea dos seios paranasais (Yang *et al.*, 2001; Lohrmann *et al.*, 2006). O exato mecanismo fisiopatológico responsável pelas alterações dos seios paranasais na granulomatose de Wegener ainda não foi completamente elucidado (Grindler *et al.*, 2009), embora alguns autores tenham identificado múltiplos fatores causais em potencial, incluindo a necrose fibrinoide de pequenos vasos sanguíneos, granulomas epiteliais, inflamação crônica, e intervenção cirúrgica prévia (Yang *et al.*, 2001; Lloyd *et al.* 2002).

Semelhantemente, a fisiopatologia do envolvimento dos seios paranasais na LM permanece pouco esclarecida. O espessamento mucoso dos seios paranasais pode ser consequência da infecção direta da mucosa pelo protozoário *Leishmania*, antígeno que pode permanecer no tecido, causando a manutenção da inflamação mesmo após o tratamento e cicatrização da ferida (Amato *et al.*, 2003a). Outra hipótese seria a inflamação crônica com expressão contínua do TNF- α tecidual após a cicatrização da lesão mucosa, o que colaboraria para manutenção das células inflamatórias, causando a continuidade da inflamação e até mesmo agressão tecidual em pacientes tratados, com critério de cura (Amato *et al.*, 2003b).

Uma terceira hipótese diz respeito a sinusite crônica apresentada por esta população, secundária a obstrução dos óstios de drenagem dos seios paranasais. A obstrução do óstio de drenagem nasal pode ocorrer em alguns pacientes com leishmaniose mucosa que apresentem inflamação ou lesões cicatriciais que se estendam pela parede lateral nasal, na região do meato médio ou do recesso etmoidoesfenoidal. A obstrução dessas regiões de

pontos de drenagem pode levar a estase de secreções dentro dos seios, resultando em sinusite crônica. Em alguns pacientes deste estudo, a destruição maciça das estruturas nasais levou à formação de uma ampla cavidade nasal, à cicatrização e espessamento da mucosa nasal, incluindo a parede nasal lateral, ocasionando o velamento dos seios paranasais.

A quarta hipótese, por sua vez, possui relação direta com a perfuração do septo nasal apresentada por 36/54 (66,7%) pacientes com LM neste estudo. Sabe-se que o fluxo laminar de ar no interior da cavidade nasal é fator determinante na fisiologia da mucosa nasal, contribuindo com a filtração, aquecimento e umidificação do ar inspirado, além do olfato (Zhao e Dalton, 2007; Leong *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2012). Estudos utilizando tecnologia computacional da dinâmica de fluídos, através de modelos tridimensionais da cavidade nasal, reconstruídos por dados de imagens de ressonância magnética e tomografia computadorizada, avaliaram as alterações no padrão do fluxo de ar ocasionadas por perfurações no septo nasal (Lee *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2012; Cannon *et al.*, 2013). Foi demonstrado que a perfuração do septo nasal ocasiona um turbilhonamento do ar no momento de sua passagem, alterando o seu fluxo, uma vez que fornece maior energia cinética em relação ao fluxo laminar, consequentemente aumentando a troca de calor e umidade na mucosa nasal, o que leva a uma queda da temperatura e ressecamento desta região (Pless *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2010; Cannon *et al.*, 2013). Tais fatores fazem com que a mucosa nasal seja continuamente lesionada, levando os pacientes a apresentarem os sintomas relacionados à perfuração septal

como formação de crostas, epistaxe, drenagem de secreção purulenta, obstrução nasal, respiração nasal com assobio (Bhattacharyya, 2007). Além disso, estes distúrbios na fisiologia da mucosa nasal podem ocasionar alterações do epitélio mucociliar, levando a obstrução dos óstios de drenagem e estase de secreções dentro dos seios paranasais, ocasionando sinusite crônica, conforme demonstrado por Bhattacharyya (2007), em estudo com 28 pacientes com perfuração do septo nasal, que apresentaram uma prevalência de sinusite crônica de 57,1% e média de score de Lund-Mackay de 5,8. Existe ainda uma relação diretamente proporcional ao tamanho e localização da perfuração do septo nasal e a distribuição do fluxo de ar, onde perfurações maiores e anteriorizadas podem ocasionar um maior turbilhonamento de ar e, conseqüentemente maior lesão à mucosa (Cannon *et al.*, 2013; Lindemann *et al.*, 2013). A grande maioria dos pacientes do grupo leishmaniose mucosa com perfuração do septo nasal apresentava perfuração extensa e localizadas anteriormente, colaborando para sinusite crônica nesta população.

Acreditamos que essas quatro hipóteses se complementam e estão presentes simultaneamente, contribuindo para o espessamento mucoso dos seios paranasais.

É interessante ressaltar a relevância do espessamento mucoso na interpretação da patologia dos seios paranasais. O espessamento mucoso pode ocorrer após infecções virais das vias aéreas superiores e em alguns pacientes assintomáticos, podendo ainda ser secundário a intervenções cirúrgicas dos seios paranasais (Havas *et al.*, 1988; Moser *et al.*, 1991).

Neste estudo, nenhum dos pacientes apresentou queixa de infecção de vias aéreas superiores, piora de sintomas nasais ou história prévia de cirurgia dos seios nasais por ocasião da realização da tomografia computadorizada.

Espessamento mucoso, principalmente em grau moderado e/ou acentuado, levando a um score de Lund-Mackay ≥ 4 é um dado tomográfico compatível com rinossinusite crônica, que foi observada em 40/54 (74,1%) dos pacientes do grupo leishmaniose mucosa. Alguns autores reportam prevalência de rinossinusite crônica entre 61 a 91% em pacientes com granulomatose de Wegener (Grindler *et al.*, 2009; Cannady *et al.*, 2009), definida através do padrão ouro da TC (score de Lund-Mackay ≥ 4), semelhante ao que foi encontrado em nosso estudo.

No intuito de investigar possíveis variáveis preditoras de sinusite crônica associadas à LM, o grupo de pacientes com história de leishmaniose mucosa tratada foi subdividido em dois grupos de acordo com a presença (Lund-Mackay ≥ 4) ou ausência (Lund-Mackay < 4) de doença sinusal. Durante a avaliação dos achados das TCM dos seios paranasais realizadas nos pacientes do grupo leishmaniose mucosa, pôde-se observar que as alterações relacionadas à doença de base (falha no septo nasal, espessamento da cartilagem da pirâmide nasal, desabamento da pirâmide nasal, erosão óssea, espessamento da rinofaringe e palato mole) foram mais expressivas no grupo com score de Lund-Mackay ≥ 4 . Embora não tenham apresentado significância estatística, talvez devido ao tamanho da amostra, as referidas alterações revelaram uma tendência maior de serem encontradas nos pacientes com sinusite crônica (Lund-Mackay ≥ 4),

corroborando a hipótese de que alterações estruturais na complexa anatomia do sistema rinosinusal possam alterar a fisiologia dos óstios de drenagem, contribuindo para a manutenção da sinusite crônica nestes pacientes.

Tomografias computadorizadas revelaram espessamento mucoso dos seios paranasais em grau moderado e acentuado, e velamento de pelo menos um seio paranasal quase que exclusivamente nos pacientes com Lund-Mackay ≥ 4 , revelando um espessamento mucoso mais grave e de significado patológico neste subgrupo. Entre esses pacientes também foram observadas alterações radiológicas relacionadas à sinusite crônica, o que praticamente não foi encontrado nos pacientes com score de Lund-Mackay < 4 , tais como alterações (redução volumétrica ou ausência) das conchas nasais e espessamento do revestimento das fossas nasais (47,5%), espessamento da rinofaringe (10,0%), osteíte dos seios paranasais e obliteração dos complexos ostiomeatais, ambos em 32,5% dos pacientes, o que reforça os achados do espessamento mucoso de significado patológico acima descritos.

Conforme mencionado anteriormente, o espessamento mucoso, com opacificação completa ou parcial dos seios paranasais, associado ou não a osteíte inflamatória de suas paredes, são considerados sinais tomográficos de rinossinusite crônica (Campbell *et al.*, 2009). A importância de estudar o impacto clínico da osteíte talvez seja melhor representada pela prevalência estimada relativamente alta de 36 a 53% em pacientes com rinossinusite crônica (Lee *et al.*, 2006), números semelhantes ao encontrado nos

pacientes com LM e critério tomográfico de sinusite crônica (Lund-Mackay ≥ 4) neste estudo. É interessante ressaltar que nenhum paciente do grupo Lund-Mackay <4 apresentou osteíte e obliteração dos complexos ostiomeatais. Alguns estudos na literatura têm correlacionado a maior presença de osteíte em pacientes que apresentam maior score de Lund-Mackay (Giacchi *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2006; Bhandarkar *et al.*, 2011), o que também foi observado no presente estudo.

Estudo publicado por Cho *et al.* (2006) reforça os resultados dos trabalhos acima citados, onde os valores de unidade Hounsfield dos seios paranasais de pacientes com maior score de Lund-Mackay, foram significativamente maiores, indicando alta densidade óssea, o que foi confirmado posteriormente por estudo histopatológico demonstrando osteíte dos seios avaliados. Tais achados comprovam que a tomografia computadorizada apresenta uma boa correlação com a análise histopatológica no diagnóstico de osteíte dos seios paranasais.

Um estudo multicêntrico prospectivo com 1840 pacientes que foram submetidos à cirurgia por rinossinusite crônica no Reino Unido, demonstrou uma forte correlação entre a gravidade da sinusopatia e a extensão da doença nas imagens seccionais, reforçando a validade do score de Lund-Mackay para mensurar a gravidade da doença sinusal (Hopkins *et al.*, 2007).

Neste estudo, a mediana do score de Lund-Mackay foi equivalente a 8 nos pacientes com Lund-Mackay ≥ 4 e 2 nos pacientes com Lund-Mackay < 4 . Embora possa parecer uma análise redundante, esses dados demonstram que os pacientes com sinusite crônica apresentaram uma mediana duas

vezes superior ao valor de *cut-off* para definição de sinusite crônica, enquanto score equivalente a metade deste valor foi identificado nos pacientes sem sinusite, justificando a apresentação semelhante aos pacientes do grupo controle, ou seja, sem sinusite, a despeito do histórico de leishmaniose mucosa tratada.

Também é importante relembrar que o subgrupo formado por pacientes com critério tomográfico de rinossinusite crônica (Lund-Mackay ≥ 4) era composto majoritariamente por homens com idade mais avançada, procedentes da região Nordeste, que apresentavam doença moderada e grave no momento do diagnóstico, com tempo de sintomas até o primeiro tratamento maior que dois anos, e que receberam mais de um tratamento. É possível que tais achados constituam variáveis preditoras relacionadas a sinusite crônica apresentada por esses pacientes. Sabe-se ainda que a testosterona pode estar relacionada com formas mais graves de doença, e que a região Nordeste talvez possa apresentar cepas mais virulentas relacionada com a LM, devido a infecção de genótipos parasitários pelo *Leishmania* RNA Vírus (LRV1) responsável por lesões mucosas mais graves (Ives *et al.*, 2011; Scott, 2011; Hartley *et al.*, 2012). Além disso, o tempo de evolução da doença, associado a falhas terapêuticas, pode ter levado a um período mais longo de inflamação ativa, expondo os pacientes a maior probabilidade de lesões destrutivas da face e, conseqüentemente, apresentação de maior gravidade da doença no momento do diagnóstico. Tais fatores podem ter gerado alterações na anatomia e fisiologia dos seios paranasais, constituindo elementos de predisposição para sinusite crônica.

Outro aspecto relevante diz respeito ao fato de que os antígenos da leishmania, juntamente com infiltrado inflamatório de fundo, podem continuar presentes mesmo após tratamento adequado, estando apenas a resposta inflamatória balanceada, porém com produção constante de TNF- α e outras citocinas pró inflamatórias, mantendo uma agressão tecidual persistente (Amato *et al.*, 2003a e 2003b).

As variáveis acima descritas sugerem uma justificativa para o fato de que, a despeito da história de LM, 14 pacientes não apresentaram critério tomográfico de rinossinusite crônica (Lund-Mackay <4). Este grupo era formado majoritariamente por mulheres, mais jovens, procedentes da região Sudeste, onde estudo recente demonstrou ausência de infecção por genótipos parasitários pelo *Leishmania* RNA Vírus (LRV1) (Pereira *et al.*, 2013). Os pacientes deste grupo apresentaram tempo de sintomas até o primeiro tratamento inferior a dois anos, além de doença leve no momento do diagnóstico, com resposta a um único tratamento, o que significa menor tempo de exposição à reação inflamatória provocada pela doença, fazendo com que estes pacientes se apresentassem de forma semelhante aos indivíduos do grupo controle, apesar da patologia de base.

Doenças negligenciadas como as leishmanioses, doença de chagas, doença do sono e malária, acometem milhões de pessoas em todo o mundo. Aspectos sócio-demográficos associados à prevalência dessas doenças contribuem para o reduzido número de estudos clínicos orientados para o desenvolvimento de ferramentas auxiliares para o diagnóstico e seguimento destes pacientes.

Neste cenário, a TCM pode ser considerada uma valiosa ferramenta de avaliação e acompanhamento de pacientes com LM, em razão da maior capacidade de identificação de áreas acometidas, seu papel complementar a nasofibrosopia e, conseqüentemente possibilitando acesso precoce a tratamento adequado, levando a melhora no manejo de uma importante condição de saúde neste país.

O tamanho relativamente pequeno da amostra e risco de viés por conveniência da mesma, podem ter limitado a precisão na estimativa da prevalência de sinusite crônica nesta população. Entretanto, em razão do caráter terciário do HC-FMUSP, pacientes de diferentes regiões do Brasil são examinados e acompanhados no Ambulatório de Leishmanioses desta instituição, apresentando ou não queixas de ordem nasal ou paranasal. Dada à alta prevalência de sinusite radiologicamente diagnosticada encontrada em nosso estudo, acreditamos que pacientes com LM são mais propensos a esta complicação do que a população em geral.

As implicações destes resultados podem ser observadas na prática diária, onde estes pacientes geralmente necessitam de acompanhamento prolongado, refletindo em custos diretos ao sistema de saúde, além de prejuízos indiretos devido às perdas de dias de trabalho.

a) As tomografias computadorizadas *multislice* dos seios paranasais dos pacientes com LM, evidenciaram diversas alterações estruturais da anatomia da face, tais como erosão do septo nasal, colapso da pirâmide nasal, espessamento da cavidade nasal, nasofaringe, pirâmide nasal e palato mole, e mesmo erosão do osso nasal, demonstrando o caráter destrutivo da doença.

b) Os achados deste estudo sugerem que a inflamação em pacientes com LM não se restringe a mucosa nasal, podendo se estender aos seios paranasais e demais estruturas do trato respiratório. Qualquer um dos seios paranasais pode ser afetado e os pacientes frequentemente apresentaram envolvimento sinusal múltiplo.

c) Os pacientes com LM quando comparados ao grupo controle apresentaram mais evidências radiológicas de sinusopatia crônica, tais como espessamento mucoso, obliteração e osteíte dos seios paranasais, o que demonstra a maior prevalência de doença sinusal nesta população, mesmo após tratamento.

d) A prevalência de rinosinusite crônica nos pacientes com LM foi de 74,1%, de acordo com o padrão ouro estabelecido na literatura (score de Lund-Mackay ≥ 4).

e) Doença sinusal mais severa foi observada nos pacientes do sexo masculino, que apresentaram tempo de sintomas da LM superior a dois anos até o primeiro tratamento, e/ou forma mais grave da doença no momento do diagnóstico, sendo possível que tais achados constituam variáveis preditoras relacionadas à sinusite crônica apresentada por esses pacientes.

f) A tomografia computadorizada *multislice* se mostrou uma importante ferramenta para detecção de acometimento das estruturas do trato respiratório superior, fornecendo informações relevantes para o diagnóstico, seguimento e planejamento do tratamento dos pacientes com LM.

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20/02/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0469/07**, intitulado: "**DIAGNÓSTICO DE SINUSITE CRÔNICA EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE SEIOS DA FACE.**" apresentado pelo Departamento de **MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dr. Valdir Sabbaga Amato**

Pesquisador (a) Executante: **Felipe Francisco Tuon**

CAPPesq, 22 de Fevereiro de 2008

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovidio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Inclusão de Pesquisador Executante do Comitê de Ética

Ao

Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25.03.09, tomou conhecimento da inclusão do pesquisador Executante Dr. Raphael Abegão de Camargo no Protocolo de Pesquisa nº **0469/07**, intitulado: "Diagnóstico de Sinusite crônica em pacientes com leishmaniose mucosa por tomografia computadorizada de seios da face".

Pesquisador Responsável: **Dr. Valdir Sabbaga Amato**

Pesquisador Executante: **Dr. Raphael Abegão de Camargo**

CAPPesq, 25 de Março de 2009

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Dr. Valdir Sabbaga Amato
Infecção Clínica Médica
CRM: 69843

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05430 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
Rita

Adendo ao Projeto com a Ampliação do Número de Casos Incluídos do Comitê de Ética

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: **0469/07**

Título: DIAGNÓSTICO DE SINUSITE CRÔNICA EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE SEIOS DA FACE.

Pesquisador Responsável: Valdir Sabbaga Amato

Pesquisador Executante: Felipe Francisco Tuon, Raphael Abegão de Camargo

Departamento: MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 22/08/2012, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• **Carta datada de 11.01.11 - Encaminhamento de adendo ao projeto com a ampliação do número de casos incluídos com o objetivo de aumentar o número de casos e o poder estatístico do projeto visando nova publicação dos resultados**

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) a elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 23 de Agosto de 2012

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua: Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

28.8.2012

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA** "Diagnóstico de sinusite crônica em pacientes com leishmaniose mucosa por tomografia de seios da face".
2. **PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Dr. Valdir Sabbaga Amato - CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 69.843. UNIDADE DO HCFMUSP: Enfermaria e Ambulatório de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP.
3. **PESQUISADOR EXECUTANTE:** Dr. Raphael Abegão de Camargo - CARGO/FUNÇÃO: Médico Pós-graduando da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 126.080. UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP.
5. **AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**
- RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
6. **DURAÇÃO DA PESQUISA:** 2 anos

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1- Justificativa e os objetivos da pesquisa: O senhor(a) está sendo convidado para participar de uma pesquisa que deseja estudar as alterações que a sua doença, chamada leishmaniose mucosa, pode ter causado dentro do seu nariz. Este exame de tomografia computadorizada também poderá visualizar os ossos da cabeça e observar se existe alguma alteração nestes ossos que tenha ocorrido devido à leishmaniose. Isto é importante para que possamos oferecer o melhor tratamento possível para o senhor(a), além de auxiliar outros pacientes com a mesma doença. Não será colhido exames de sangue, nem será testada nenhuma medicação no senhor(a), será apenas estudado se existem alterações no nariz ou nos ossos da cabeça através do exame de tomografia.

2- Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: O paciente será submetido a uma tomografia computadorizada dos seios da face (sem contraste) e será possível visualizar a anatomia de alguns ossos do crânio, assim como se existe alguma alteração nestes ossos ou suspeita de inflamação que tenha ocorrido devido à leishmaniose ou mesmo por alguma outra doença que possa ser diagnosticada. Não será colhido exame de sangue, nem será realizada medicação ou qualquer forma de tratamento neste estudo, apenas o exame de imagem dos ossos da face. O paciente terá acesso aos dados de prontuários para obtenção de informações adicionais para complementação dos dados referentes a pesquisa. Todas as informações contidas no prontuário serão de conhecimento exclusivo dos pesquisadores.

3- Desconfortos e riscos esperados: Nenhum risco é esperado diretamente pelo procedimento, pois não será realizada nenhuma medicação ou colhido exames.

4- Benefícios que poderão ser obtidos: Diagnóstico de infecções ocultas ou sintomáticas, que podem ser responsáveis por sintomas atribuídos à leishmaniose. Outro benefício é o achado precoce, na região estudada, de doenças outras além da infecção pela *Leishmania* (Leishmaniose) que também possam ser tratadas.

5- Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo. Tratamento precoce de doenças que possam ser diagnosticadas pelo exame radiológico realizado, como câncer e infecções (sinusite, otite, mastoidite).

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1 – Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre a tomografia de crânio, assim como os riscos e benefícios relacionados à pesquisa.

2- Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência pela doença base, no caso, a leishmaniose mucosa.

3- Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade dos dados da tomografia, sendo este exame de direito do paciente.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

- 4- Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
- 5- Seguimento e tratamento de eventuais diagnósticos que venham a ser feitos após a tomografia.

V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são os doutores Valdir Sabbaga Amato e Raphael Abegão de Camargo, que podem ser encontrados no endereço: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 155 – Ambulatório de Moléstias Infeciosas e Parasitárias (5º andar do Prédio dos Ambulatórios), telefones: (11) 2662-6530; (11) 2661-6397; (11) 98962-7447 (Dr. Valdir); (11) 98638-2825 (Dr. Raphael). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-6442, ramais 16,17,18 ou 20; FAX: (11) 2661-6442, ramal 26 – email: cappesq@hcfmusp.br

É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

VI – OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que eu li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: "Diagnóstico de sinusite crônica em pacientes com leishmaniose mucosa por tomografia de seios da face".

Eu discuti com o Dr. Valdir Sabbaga Amato e/ou o Dr. Raphael Abegão de Camargo, sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concorde voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

São Paulo, ____ de _____ de 201__.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa (paciente) ou Responsável Legal

Assinatura da testemunha

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do Pesquisador Responsável (carimbo ou nome legível)

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Anexo C -Instrumento aplicado para revisão dos prontuários nos pacientes do grupo leishmaniose mucosa

DADOS GERAIS					
Nome:		Procedência:		Idade:	
Data de nascimento:		RGHC:		Sexo:	
Raça:					
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS					
Local mais provável de aquisição da doença:					
Lesão cutânea prévia (data de aparecimento e local):					
Biópsia da lesão (S/N):					
HISTÓRIA PREGRESSA					
Doenças prévias					
Sintomas ORL					
EXAMES					
RINOSCOPIA:					
NASOFIBROSCOPIA:					
BIÓPSIA (S/N):		Data:		Número:	
MICROSCOPIA:					
CONCLUSIVO (S/N):		IMUNOHISTOQUIMICA HC:		IH (LIM):	
SOROLOGIA ELISA:		SOROLOGIA IF:		MONTEMEGRO:	
LEISHMANIOSE MUCOSA CONFIRMADA (S/N):				Padrão:	
Se NÃO, citar critérios considerados:					
TOMOGRAFIA:					
NORMAL (S/N):					
SE ALTERADA:					
Table 1. Radiological grading of the sinusal system proposed by Lund and Mackay.					
Sinusal system		Left		Right	
Maxillary					
Anterior ethmoid					
Posterior ethmoid					
Sphenoid					
Frontal					
Osteomeatal complex					
Total score for each side					
Scores: Sinuses 0 = no alterations, 1 = partial opacification, 2 = total opacification					
Osteomeatal complex: 0 = not occluded, 2 = obstructed					
Outro achado além de sinusite (S/N):					
Se SIM, quais:					
TRATAMENTO					
Tratamento prévio (S/N):					
Se SIM, citar drogas, local, data e tempo:					
Tratamento (S/N):					
Se SIM, citar drogas, local, data e tempo:					

Anexo D -Instrumento aplicado para revisão dos prontuários dos pacientes do grupo controle

DADOS GERAIS		
Nome:	Procedência:	Idade:
Data de nascimento:	RGHC:	Sexo:
Raça:		
HISTÓRIA PREGRESSA		
Doença otorrinolaringológica prévia:		
Cirurgia ou história prévia de trauma da face e seios paranasais:		
Consulta ou internação prévias no ambulatório e enfermaria da otorrinolaringologia respectivamente:		
EXAMES		
TOMOGRAFIA DE ÓRBITA:		
NORMAL (S/N):		
SE ALTERADA:		
Table 1. Radiological grading of the sinusal system proposed by Lund and Mackay.		
Sinusal system	Left	Right
Maxillary		
Anterior ethmoid		
Posterior ethmoid		
Sphenoid		
Frontal		
Osteomeatal complex		
Total score for each side		
Scores: Sinuses 0 = no alterations, 1 = partial opacification, 2 = total opacification		
Osteomeatal complex: 0 = not occluded, 2 = obstructed		
Outro achado além de sinusite (S/N):		

Allison MJ, Gerszten E, Fouant M. Paleopathology: today's laboratory investigates yesterday's diseases. *Diagn Med*. 1982; Sep/Oct: 28-48.

Altamirano Enciso AJ, Marzochi MC. Lytic lesions by leishmaniasis in Makat-Tampu, ancient Peru. In: Paleopathology Association Meeting in South America (PAMinSA). *Scientific Program and Abstracts*, 2005; p. 22-3.

Altamirano Enciso AJ, Soares Moreira J, Marzochi MCA. Lesion litica craneana por leishmaniasis en Makat-Tampu durante el imperio Inca: Siglos XV-XVI, valle del bajo Rimac, Peru. *Rev Mus Arqueol Etnol*. 2001; 11:227-42.

Alving CR. Delivery of liposome-encapsulated drugs to macrophages. *Pharmacotherapy*. 1983; 22:407-24.

Amato VS, Amato J, Nicodemo A, Uip D, Amato Neto V, Duarte M. Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate. *Ann Dermatol Venereol*. 1998a; 125:492-95.

Amato VS, Andrade HF, Amato Neto V, Duarte MI. Short report: persistence of tumor necrosis factor-alpha in situ after lesion healing in mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2003b; 68(5):527-8.

Amato VS, Boulos MI, Amato Neto V, Filomeno LT. The use of a silicone T tube for the treatment of a case of American mucocutaneous leishmaniasis with tracheomalacia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1995; 28:129-30.

Amato VS, de Andrade HF, Duarte MI. Mucosal leishmaniasis: in situ characterization of the host inflammatory response, before and after treatment. *Acta Trop*. 2003a; 85(1):39-49.

Amato VS, Duarte MIS, Nicodemo AC, Carvalho LV, Pagliari C, Matta VLR, Oliveira LS, De Castro SM, Uip DE, Amato JGP, Amato Neto V. An evaluation of clinical, serologic, anatomopathologic and immunohistochemical findings for fifteen patients with mucosal leishmaniasis before and after treatment. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1998b; 40:23-30.

Amato VS, Padilha AR, Nicodemo AC, Duarte MI, Valentini M, Uip DE, Boulos M, Neto VA. Use of itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis: a pilot study. *Int J Infect Dis*. 2000; 4:153-7.

Amato VS, Rabello A, Rotondo-Silva A, Kono A, Maldonado TP, Alves IC, Floeter-Winter LM, Neto VA, Shikanai-Yasuda MA. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised. *Acta Trop*. 2004; 92:127-32.

Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop*. 2008; 105:1-9.

Amato VS, Tuon FF, Camargo RA, Souza RM, Santos CR, Nicodemo AC. Can we use a lower dose of liposomal amphotericin B for the treatment of mucosal American leishmaniasis? *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 85:818-9.

Amato VS, Tuon FF, Campos A, Bacha HA, Nicodemo AC, Neto VA, Shikanai-Yasuda MA. Treatment of mucosal leishmaniasis with a lipid formulation of amphotericin B. *Clin Infect Dis.* 2007b; 44:311-2.

Amato VS, Tuon FF, Imamura R, Abegão CR, Duarte MI, Neto VA. Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23:1026-34.

Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. *Am J Trop Med Hyg.* 2007a; 77:266-74.

Amato VS. Utilização do isotionato de pentamidina para o tratamento da leishmaniose mucosa [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1997. 43 p.

Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, Jackson JE, Gasser RA Jr, Magill AJ, Endy TP, Coyne PE, Grogl M, Benson PM, Beard JS, Tally JD, Gambel JM, Kreutzer RD, Oster CN. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clin Infect Dis.* 1998; 27:1457-64.

Ashraf N, Bhattacharyya N. Determination of the "incidental" Lund score for the staging of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 125:483-6.

Aygun N, Uzuner O, Zinreich SJ. Advances in imaging of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005; 38(3):429-37.

Bacaer N, Guernaoui S. The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality: the case of cutaneous leishmaniasis in Chichaoua, Morocco. *J Math Biol.* 2006; 53:421-36.

Banuls AL, Jonquieres R, Guerrini F, Le PF, Barrera C, Espinel I, Guderian R, Echeverria R, Tibayrenc M. Genetic analysis of leishmania parasites in Ecuador: are *Leishmania* (Viannia) *panamensis* and *Leishmania* (V.) *Guyanensis* distinct taxa? *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 61:838-45.

Barral A, Barral-Netto M, Young EC, Brownell CE, Twardzikt DR, Reed SG. Transforming growth factor β as a virulence mechanism for *Leishmania braziliensis*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90:3442-6.

Barral A, Pedral-Sampaio D, Grimaldi Jr.G, Momens H, McMahon-Pratt D, Jesus AR, Almeida R, Badaro R, Barral-Netto M. Leishmaniasis in Bahia, Brazil: Evidence that *Leishmania amazonensis* produces a wide spectrum of clinical disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1991; 44:536-46.

Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, Lanza DC, Marple BF, Osguthorpe JD, Stankiewicz JA, Anon J, Denneny J, Emanuel I, Levine H. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129:S1-32.

Berman JD, Waddell D, Hanson BD. Biochemical mechanisms of the antileishmanial activity of sodium stibogluconate. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985; 27:916-920.

Berman JD. Chemotherapy for Leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy and future strategies. *Rev Infect Dis.* 1988a; 10:560-85.

Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis.* 1997; 24:684-703.

Berman JD. Primary agent for leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1988b; 38:652.

Bhandarkar ND, Mace JC, and Smith TL. The Impact of Osteitis on Disease Severity Measures and Quality of Life Outcomes in Chronic Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011; 1(5):372-8.

Bhattacharyya N, Fried MP. The accuracy of computed tomography in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2003; 113:125-9.

Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 143:147-51.

Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2005; 19:175-9.

Bhattacharyya N. Clinical symptomatology and paranasal sinus involvement with nasal septal perforation. *Laryngoscope*. 2007; 117(4):691-4.

Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011; 120:423-7.

Bhattacharyya N. The role of CT and MRI in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010; 10(3):171-4.

Bhattacharyya N: Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006, 116:1-22.

Boaventura VS, Cafe V, Costa J, Oliveira F, Bafica A, Rosato A, de Freitas LA, Brodskyn C, Barral-Netto M, Barral A. Concomitant early mucosal and cutaneous leishmaniasis in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2006; 75:267-9.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 182 p. - (Serie A. Normas e Manuais Técnicos).

Calhoun K, Waggenpack G. CT Evaluation of the paranasal sinuses in symptomatic and asymptomatic populations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991; 104:480-3.

Camargo RA, Tuon FF, Sumi DV, Gebrim EM, Imamura R, Nicodemo AC, Cerri GG, Amato VS. Mucosal leishmaniasis and abnormalities on computed tomographic scans of paranasal sinuses. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 83:515-8.

Campbell PD Jr, Zinreich SJ, Aygun N. Imaging of the paranasal sinuses and in-office CT. *Otolaryngol Clin North Am.* 2009; 42(5):753-64.

Cannady SB, Batra PS, Koenig C, Lorenz RR, Citardi MJ, Langford C, Hoffman GS. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope.* 2009; 119(4):757-61.

Cannon DE, Frank DO, Kimbell JS, Poetker DM, Rhee JS. Modeling nasal physiology changes due to septal perforations. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 148(3):513-8.

Carvalho EM, Johnson WD, Barreto E, Marsden PD, Costa JL, Reed S, Rocha H. Cell mediated immunity in American cutaneous and mucosal leishmaniasis. *J Immunol.* 1985; 135:4144-8.

Castro RM. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pela anfotericina B - A propósito de 70 casos. *An Bras Dermatol.* 1972; 47:230-2.

Chiu AG. Osteitis in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005; 38(6):1237-42.

Cho SH, Min HJ, Han HX, Paik SS, Kim KR. CT analysis and histopathology of bone remodeling in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 135(3):404-8.

Chrusciak Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, Da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, De Oliveira Penna G, Lima Machado PR, Talhari S. Randomized controlled clinical trial to assess efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84:255-60.

Corredor A, Kreutzer RD, Tesh RB, Boshell J, Palau MT, Caceres E, Duque S, Pelaez D, Rodriguez G, Nichols S. Distribution and etiology of leishmaniasis in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1990; 42:206-14.

Cuba CC, Llanos-Cuentas EA, Barreto AC, Magalhães AV, Lago EL, Reed SG, Marsden PD. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia-Brazil. Na artea of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. I. Laboratory diagnosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1984; 17:161-7.

Cuba-Cuba CA, Evans D, Rosa AC, Marsden PD. Clonal variation within a mucosal isolate derived from a patient with *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection. *Rev Inst Med Trop.* 1991; 33:343-50.

Cuba-Cuba CA, Netto EM, Marsden RD, Rosa Ade C, Llanos Cuentas EA, Costa JL. Cultivation of *Leishmania braziliensis* from skin ulcers in man under field conditions. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986; 80:456-7.

Davidson RN. Practical guide for the treatment of leishmaniasis. *Drugs.* 1998; 56:1009-18.

Desjeux P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001; 95:239-43.

Di Lella F, Vincenti V, Zennaro D, Afeltra A, Baldi A, Giordano D, Pasanisi E, Bacciu A, Bacciu S, Di Lella G. Mucocutaneous leishmaniasis: report of a case with massive involvement of nasal, pharyngeal and laryngeal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 35(9):870-2.

Dietze R, Milan ER, Berman JD. Treatment of Brazilian kala-azar with a short course of amphotericin B (amphotericin B cholesterol dispersion). *Clin Infect Dis*. 1993; 17:981-6.

Dorval ME, Oshiro ET, Cupollilo E, Castro AC, Alves TP. Occurrence of American tegumentary leishmaniasis in the Mato Grosso do Sul State associated to the infection for *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39:43-6.

Dym RJ, Masri D, Shifteh K. Imaging of the paranasal sinuses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2012; 24 (2):175-89.

Falcof E, Taranto NJ, Remondegui CE, Dedet JP, Canini LM, Ripoli CM, Dimier-David L, Gimenez L, Bernabo JG. Clinical healing of antimony-resistant cutaneous or mucocutaneous leishmaniasis following the combined administration of interferon-gamma and pentavalent antimonial compounds. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994; 88(1):95-7.

Falqueto A, Coura JR, Barros GC, Grimaldi Filho G, Sessa PA, Carias VR, De Jesus AC, De Alencar JT. Participation of the dog in the cycle of transmission of cutaneous leishmaniasis in the municipality of Viana, State of Espírito Santo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1986; 81:155-63.

Flinn J, Chapman M. A prospective analysis of incidental paranasal sinus abnormalities on CT head scans. *Clin Otolaryngol*. 1994; 19:287-9.

Floch H. *Leishmania tropica guyanensis* n. ssp., cause of cutaneous leishmaniasis in the Guianas and Central America. *Publ Inst Pasteur Guyane Fr Inini*. 1954; 15:1-4.

Fornazieri MA, Yamaguti HY, Moreira JH, Takemoto LE, Navarro PL, Hesbiki RE. The most common otorhinolaryngologic manifestations of granulomatous diseases. *Int Arch.Otorhinolaryngol*. 2008; 12(3):362-5.

Franke ED, Wignall S, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, Llanos-Cuentas A. Efficacy and toxicity of sodium stilbogluconate for mucosal leishmaniasis. *Ann Intern Med*. 1990; 113:934-40.

Furtado TA. Leishmaniose americana. In: Amato Neto V, Baldy JLS (Eds.). *Doenças transmissíveis*. 3ª ed. São Paulo: Sarvier; 1989. p. 553-7.

Furtado TA. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pela anfotericina B. *O Hospital*. 1961; 59:969-1001.

Gebrim EMMS. Alterações incidentais dos seios da face na tomografia computadorizada em crianças. *Radiol Bras*. 2005; 38(4):III-IV.

Georgalas C. Osteitis and paranasal sinus inflammation: what we know and what we do not. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 21(1):45-9.

Giacchi RJ, Lebowitz RA, Yee HT, Light JP, Jacobs JB. Histopathologic evaluation of the ethmoid bone in chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 2001; 15(3):193-7.

Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 113(1): 104-9.

Goshima S, Kanematsu M, Nishibori H, Miyazawa D, Kondo H, Moriyama N, Bae KT. Image quality and radiation exposure in CT of the pancreas: 320-MDCT with and without adaptive iterative dose reduction versus 64-MDCT. *Clin Radiol.* 2013; 68(11):e 593-600.

Grimaldi G Jr, Tesh RB, McMahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 41(6):687-725.

Grindler D, Cannady S, Batra PS. Computed tomography findings in sinonasal Wegener's granulomatosis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009; 23(5):497-501.

Grogl M, Thomason TN, Franke ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1992; 47(1):117-26.

Gutierrez Y, Salinas GH, Palma G, Valderrama LB, Santrich CV, Saravia NG. Correlation between histopathology, immune response, clinical presentation, and evolution in *Leishmania braziliensis* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1991; 45(3): 281-9.

Hartley MA, Ronet C, Zangger H, Beverley SM, Fasel N. Leishmania RNA virus: when the host pays the toll. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2:99.

Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlén SE, Forsberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Kasper L, Krämer U, Kowalski ML, Lange B, Lundbäck B, Salagean E, Todo-Bom A, Tomassen P, Toskala E, van Drunen CM, Bousquet J, Zuberbier T, Jarvis D, Burney P. Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease. A GA²LEN study. *Allergy.* 2011; 66(9):1216-23.

Havas T, Motbey J, Gullane P. Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988; 114:856-9.

Hentzer B, Kobayasi T. The ultrastructural changes of *Leishmania tropica* after treatment with pentamidine. *Ann Trop Parasitol.* 1977; 71:157-66.

Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg.* 1992; 46:296-306.

Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet.* 1999; 354(9185):1191-9.

Hitotsumatsu T, Matsushima T, Rhoton AIL Jr. Surgical anatomy of the midface and the midline skull base. *Oper Tech Neuro.* 1999; 2(4):160-80.

Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict?

Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 137(4): 555-61.

Hotez PJ. Neglected diseases and poverty in "The Other America": the greatest health disparity in the United States? *PLoS Negl Trop Dis.* 2007;

1(3):e149.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Censo agropecuário*, 2006. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/agropecuaria/censoagro/agri_familiar_2006/familia_censoagro2006.pdf>.

Acesso em 28 nov 2012.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades@. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm>>. Acesso em 16 nov 2012.

Imhof H, Czerny C, Dirisamer A. Head and neck imaging with MDCT. *Eur J Radiol.* 2003; 45(Suppl 1):S23-31.

INMET - Instituto Nacional de Meteorologia. Climatologia da Cidade de São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://www.inmet.gov.br>>. Acesso em 16 nov 2012.

Ishikawa EA, Silveira FT, Magalhaes AL, Guerra junior RB, Melo MN, Gomes R, Silveira TG, Shaw JJ. Genetic variation in populations of *Leishmania* species in Brazil. *Trans R Soc Trop. Med Hyg.* 2002; 96(Suppl 1):S111-21.

Ives A, Ronet C, Prevel F, Ruzzante G, Fuertes-Marraco S, Schutz F, Zangger H, Revaz-Breton M, Lye LF, Hickerson SM, Beverley SM, Acha-Orbea H, Launois P, Fasel N, Masina S. Leishmania RNA virus controls the severity of mucocutaneous leishmaniasis. *Science*. 2011; 331(6018):775-8.

Jirmanus L, Glesby MJ, Guimarães LH, Lago E, Rosa ME, Machado PR, Carvalho EM. Epidemiological and clinical changes in American tegumentary leishmaniasis in an area of *Leishmania (Viannia) braziliensis* transmission over a 20-year period. *Am J Trop Med Hyg*. 2012; 86(3):426-33.

Jones TC, Johnson Jr WD, Barretto AC, Lago E, Badaro R, Cerf B, Reed SG, Netto EM, Tada MS, Franca TF. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. *J Infect Dis*. 1987; 156(1), 73-83.

Kar K. Serodiagnosis of leishmaniasis. *Crit Rev Microbiol*. 1995; 21(2): 123-52.

Khalid AN, Hunt J, Perloff JR, Kennedy DW. The role of bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2002; 112(11): 1951-7.

Killick-Kendrick R. The biology and control of phlebotomine sand flies. *Clin Dermatol*. 1999; 17:279-89.

Larson EE, Marsden PD. The origin of espundia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987; 81:880.

Lee HP, Garlapati RR, Chong VF, Wang DY. Effects of septal perforation on nasal airflow: computer simulation study. *J Laryngol Otol*. 2010; 124(1):48-54.

Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: A clinicopathological study. *Am J Rhinol*. 2006; 20:278-82.

Leong SC, Chen XB, Lee HP, Wang DY. A review of the implications of computational fluid dynamic studies on nasal airflow and physiology. *Rhinology*. 2010; 48(2):139-45.

Lessa MM, Lessa HA, Castro TW, Oliveira A, Scherifer A, Machado P, Carvalho EM. Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007; 73(6):843-7.

Levin ASS, Dias MBGS, Oliveira MS, Lobo RD, Garcia CP e col. *Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções hospitalares*. 5. ed. São Paulo: Hospital das Clínicas, 2011, p. 43-4.

Lindemann J, Rettinger G, Kröger R, Sommer F. Numerical simulation of airflow patterns in nose models with differently localized septal perforations. *Laryngoscope*. 2013; 123(9):2085-9.

Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Cruz M et al. Efficacy of sodium stibogluconate alone and in combination with allopurinol for treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1997; 25: 77-84.

Lloyd G, Lund VJ, Beale T, Howard D. Rhinologic changes in Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol*. 2002; 116:565-9.

Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, Kotter E, Ghanem N, Langer M. Sinonasal computed tomography in patients with Wegener's granulomatosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2006; 30:122-5.

Lund VJ, Kennedy D. Quantification for staging sinusitis: the staging and therapy group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995; 167:17-21.

Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 117:S35-40.

Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993; 31:183-4.

Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schrieffer A, Sousa RS, Talhari A, Penna G, Carvalho EM. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4:912.

Machado-Coelho GL, Caiaffa WT, Genaro O, Magalhaes PA, Mayrink W. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005; 99:55-61.

Madani G, Beale TJ. Sinonasal inflammatory disease. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009; 30(1):17-24.

Marfurt J, Niederwieser I, Makia D, Beck HP, Felger I. Diagnostic genotyping of old and new world leishmania species by PCR-RFLP. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003; 46:115-24.

Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Lago EL, Cuba CC, Barreto AC, Costa JML, Jones TC. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia-Brazil. An area of *Leishmania braziliensis* transmission. III. Mucosal disease. Presentation and initial evolution. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1984; 17:179-86.

Marsden PD. Mucosal Leishmaniasis due to *Leishmania (viannia) braziliensis* L (V) b in Três Braços, Bahia-Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994; 27:93-101.

Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986; 80:859-76.

Marsden PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1985; 18:187-98.

Marsteller SJ, Torres-Rouff C, Knudson KJ. Pre-Columbian Andean sickness ideology and the social experience of leishmaniasis: a contextualized analysis of bioarchaeological and paleopathological data from San Pedro de Atacama, Chile. *Int J Paleopathol*. 2011; 1:24-34.

Martino R. Efficacy, safety and cost-effectiveness of Amphotericin B lipid complex (ABLC): a review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20:485-504.

Marzochi MC, Marzochi KB. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. *Cad Saude Publica*. 1994; 10:359-75.

Marzochi MC. Leishmanioses no Brasil. *J Bras Med*. 1992; 63: 2-104.

McCabe KJ, Rubinstein D. Advances in head and neck imaging. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005; 38(2): 07-19.

McDonald TJ, DeRemee RA. Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 1983; 93:220-31.

Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, Bachert C, Baraniuk J, Baroody FM, Benninger MS, Brook I, Chowdhury BA, Druce HM, Durham S, Ferguson B, Gwaltney JM Jr, Kaliner M, Kennedy DW, Lund V, Naclerio R, Pawankar R, Piccirillo JF, Rohane P, Simon R, Slavin RG, Togias A, Wald ER, Zinreich SJ; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American Academy of Otolaryngic Allergy; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American College of Allergy, Asthma and Immunology; American Rhinologic Society. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2004; (6 Suppl):S1-62.

Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz JA, Kennedy DW, Duncavage JA, Hoffman SR, Ohnishi T, Terrell JE, White PS. Comparison of sinus computed tomography staging systems. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 117:372-9.

Moser FG, Panush D, Rubin JS, Honigsberg RM, Sprayregen S, Eisig SB. Incidental paranasal sinus abnormalities on MRI of the brain. *Clin Radiol*. 1991; 43(4):252-4.

Mossa-Basha M, Blitz AM. Imaging of the paranasal sinuses. *Semin Roentgenol*. 2013; 48(1):14-34.

Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet*. 2005; 366(9496):1561-77.

Murray HW. Kalaazar progress against a neglected disease. *N Engl J Med*. 2002; 347:1793-4.

Netto EM, Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, et al. Long-term follow up of patients with *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection and treated with glucantime. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1990; 84:367-70.

Nonata R, Sampaio R, Marsden PD. Mucosal leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated with AmBisome. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997; 91:77.

Nunes FD, Araújo VC, Sotto MN, Araújo NS. Mucocutaneous leishmaniasis: a study of oral lesions by peroxidase-antiperoxidase technique. *Rev ABO Nac*. 1993; 1: 05-8.

Okushi T, Nakayama T, Morimoto S, Arai C, Omura K, Asaka D, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Moriyama H, Otori N. A modified Lund-Mackay system for radiological evaluation of chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2013; 40(6):548-53.

Oliveira JG, Novais FO, de Oliveira CI, da Cruz Junior AC, Campos LF, da Rocha AV, Boaventura V, Noronha A, Costa JM, Barral A. Polymerase chain reaction (PCR) is highly sensitive for diagnosis of mucosal leishmaniasis. *Acta Trop*. 2005; 94(1):55-9.

Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1996; 21(1):91-5.

Palheta Neto FX, Rodrigues AC, Silva LL, Palheta ACP, Rodrigues LG, Silva FA. Otorhinolaryngologic Manifestations Relating American Tegumentary Leishmaniasis: Literature Review. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2008; 12:531-7.

Pereira L de O, Maretti-Mira AC, Rodrigues KM, Lima RB, de Oliveira-Neto MP, Cupolillo E, Pirmez C, de Oliveira MP. Severity of tegumentary leishmaniasis is not exclusively associated with Leishmania RNA virus 1 infection in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108(5):665-7.

Perloff JR, Gannon FH, Bolger WE, Montone KT, Orlandi R, Kennedy DW. Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope*. 2000; 110:2095-9.

Perloff JR, Gannon FH, Bolger WE, Montone KT, Orlandi R, Kennedy DW. Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope*. 2000; 110:2095-9.

Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori RL, Padua FG, Bento RF, Perez-Novo C, Bachert C, Voegels RL. Prevalence of chronic rhinosinusitis in São Paulo. *Rhinology*. 2012; 50:129-38.

Pirmez C, Câmara P, Oliveira-Neto MP, Andrade TCB, Oliveira MP, Silva-Gonçalves AJ, Fernandes O. Hematogenic dissemination, parasite persistence and immune evasion in human leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998; 31(Supl. III):77-8.

Pirmez CV, da Silva Trajano V, Paes-Oliveira Neto M, Da-Cruz AM, Gonçalves da Costa SC, Catanho Degrave W, Fernandes O. Use of PCR in diagnosis of human American tegumentary leishmaniosis in Rio de Janeiro in Brazil. *J Clin Microbiol.* 1999; 37:1819-23.

Pirmez CV, Fernandes O, Oliveira-Neto M. A reação em cadeia pela polimerase (PCR) antes e após o tratamento na leishmaniose tegumentar. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000; 33:58-60.

Pleis JR, Ward BW, Lucas JW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2009. *Vital Health Stat 10.* 2010; (249):1-207.

Pless D, Keck T, Wiesmiller KM, Lamche R, Aschoff AJ, Lindemann J. Numerical simulation of airflow patterns and air temperature distribution during inspiration in a nose model with septal perforation. *Am J Rhinol.* 2004; 18 (6): 357-62.

Razek AA, Castillo M. Imaging appearance of granulomatous lesions of head and neck. *Eur J Radiol.* 2010; 76 (1): 52-60.

Registro de Medicamentos: *Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos*. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos; Brasília 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm>. Acesso em 27 jan 2013.

Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7:581-96.

Ridley DS, Magalhães AV, Marsden PD. Histological analysis and the pathogenesis of mucocutaneous leishmaniasis. *J Pathol*. 1989; 159:293-9.

Rogalla P, Kloeters C, Hein PA. CT technology overview: 64-slice and beyond. *Radiol Clin North Am*. 2009; 47 (1):1-11.

Romero GA, Guerra MV, Paes MG, Macedo VO. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 65:456-65.

Romero GA, Ishikawa E, Cupolillo E, Toaldo CB, Guerra MV, Paes MG, Macedo VO, Shaw JJ. The rarity of infection with *Leishmania (Viannia) braziliensis* among patients from the Manaus region of Amazonas state, Brazil, who have cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2002; 96:131-6.

Sacks DL, Perkins PV. Identification of an infective stage of *Leishmania* promastigotes. *Science*. 1984; 223:1417-9.

Sáenz RE, De Rodriguez CG, Jonhnson CM, Berman JD. Efficacy and toxicity of pentostam against Panamanian mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1991; 44:394-8.

Sáenz RE, Paz HM, de Rodriguez GC, de Vásquez AM, Mata RE, Johnson CM. Mucocutaneous leishmaniasis in Panama. Etiologic agent, epidemiologic and clinical aspects. *Rev Med Panama.* 1989; 14(1):6-15.

Sampaio RNR, Sampaio JHD, Marsden PD. Pentavalent antimonials treatment in mucosal leishmaniasis. *Lancet.* 1985; 1:1097.

Sampaio SAP, Godoy JT, Paiva L, Dillon NL, Lacaz CS. The treatment of american (mucocutaneous) leishmaniasis with amphotericin B. *Arch Dermatol.* 1960; 82:195-203.

Schriefer A, Guimarães LH, Machado PR, Lessa M, Lessa HA, Lago E, Ritt G, Góes-Neto A, Schriefer AL, Riley LW, Carvalho EM. Geographic clustering of leishmaniasis in northeastern Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15:871-6.

Schriefer A, Schriefer AL, Góes-Neto A, Guimarães LH, Carvalho LP, Almeida RP, Machado PR, Lessa HA, de Jesus AR, Riley LW, Carvalho EM. Multiclonal *Leishmania braziliensis* population structure and its clinical implication in a region of endemicity for American tegumentary leishmaniasis. *Infect Immun.* 2004; 72:508-14.

Schwartz E, Hatz C, Blum J. New world cutaneous leishmaniasis in travellers. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6:342-9.

Scott P. Impaired macrophage leishmanicidal activity at cutaneous temperature. *Parasite Immunol.* 1985; 7:277-88.

Scott P. Leishmania - A parasitized parasite. *N Engl J Med.* 2011; 364(18): 1773-4.

SINAN - Sistema de Notificação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>>. Acesso em 13 mai 2009.

Singer C, Armstrong D, Jones TC, Spiro RH. Imported mucocutaneous leishmaniasis in New York City. Report of a patient treated with amphotericin B. *Am J Med.* 1975; 59:444-7.

Snider H, Lezama-Davila C, Alexander J, Satoskar AR. Sex hormones and modulation of immunity against leishmaniasis. *Neuroimmunomodulation.* 2009; 16(2):106-13.

Solomon M, Baum S, Barzilai A, Scope A, Trau A, Schwartz E. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for *L. braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:612-16.

Soto J, Rea J, Valderrama M, Toledo J, Valda L, Ardiles J, et al. Efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 81:387-9.

Tojal da Silva AC, Cupolillo E, Volpini AC, Almeida R, Sierra Romero GA. Species diversity causing human cutaneous leishmaniasis in Rio Branco, state of Acre, Brazil. *Trop Med Int Health*. 2006; 11:1388-98.

Tolezano JE. Ecoepidemiological aspects of american cutaneous leishmaniasis in the state of São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1994; 89:427-34.

Travi BL, Osorio Y, Melby PC, Chandrasekar B, Arteaga L, Saravia NG. Gender is a major determinant of the clinical evolution and immune response in hamsters infected with *Leishmania* spp. *Infect Immun*. 2002; 70(5):2288-96.

Tuon FF, Amato VS, Floeter-Winter LM, de Andrade Zampieri R, Amato Neto V, Siqueira França FO, Shikanai-Yasuda MA. Cutaneous leishmaniasis reactivation 2 years after treatment caused by systemic corticosteroids - First report. *Int J Dermatol*. 2007; 46:628-30.

Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of new world cutaneous leishmaniasis - A systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2008; 47(2):109-24

Tuon FF, Amato VS. Mucosal leishmaniasis and miltefosine. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:1525-6.

Vaid S, Lee YY, Rawat S, Luthra A, Shah D, Ahuja AT. Tuberculosis in the head and neck - a forgotten differential diagnosis. *Clin Radiol*. 2010; 65(1):73-81.

Vasconcelos IA, Vasconcelos AW, Momen H, Grimaldi G, Jr., Alencar JE. Epidemiological studies on American leishmaniasis in Ceara State, Brazil. Molecular characterization of the Leishmania isolates. *Ann Trop Med Parasitol*. 1988; 82:547-54.

Vegas-Kerdel F, Kerdel F. American leishmaniasis. In: Canizares O, Harman R (ed.). *Clinical tropical dermatology*. 2. ed. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 301-12.

Victoir K, De Doncker S, Cabrera L, Alvarez E, Arévalo J, Llanos-Cuentas A, et al. Direct identification of Leishmania species in biopsies from patients with American tegumentary leishmaniasis. *Trans Royal Society Trop Med Hyg*. 2003; 97:80-7.

Viglianesi A, Di Mauro D, Petrillo G. Multidetector computed tomography aspects of tracheal mucosal leishmaniasis localization. *Jpn J Radiol*. 2011; 29(1): 59-62.

Wang Y, Lee HP, Gordon BR. Impacts of fluid dynamics simulation in study of nasal airflow physiology and pathophysiology in realistic human three-dimensional nose models. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2012; 5(4):181-7.

Weber AL. History of head and neck radiology: past, present, and future. *Radiology*. 2001; 218(1):15-24.

Webster LT. Drogas usadas na quimioterapia de infecções por protozoários. In: Gilman AG, Goodman LA, Rall TW (eds.). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1986. p. 695.

WHO - World Health Organization (WHO technical Report Series); Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010. World Health Organ Technical Report Series. 2010; 949:1-186.

Wippold FJ 2nd. Head and neck imaging: the role of CT and MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2007; 25(3):453-65.

Wortmann G, Zapor M, Ressler R, Fraser S, Hartzell J, Pierson J, Weintrob A, Magill A. Liposomal Amphotericin B for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83:1028-33.

Yang C, Talbot JM, Hwang PH. Bony abnormalities of the paranasal sinuses in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Rhinol*. 2001; 15:121-5.

Zaraa I, Karoui S, Osman AB. Effectiveness of intralesional meglumine antimoniate in the treatment of mucosal leishmaniasis of the Old World. *J Dermatol*. 2012; 39:201-3.

Zhao K, Dalton P. The way the wind blows: implications of modeling nasal airflow. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007; 7(2):117-25.

APÊNDICE

Artigo publicado

Am. J. Trop. Med. Hyg., 83(3), 2010, pp. 515-518
doi:10.4269/ajtmh.2010.1040981
Copyright © 2010 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Mucosal Leishmaniasis and Abnormalities on Computed Tomographic Scans of Paranasal Sinuses

Raphael A. Camargo, Felipe F. Tuon,* Daniel V. Sumi, Eloisa M. Gebrim, Rui Imamura, Antonio C. Nicodemo, Giovanni G. Cerri, and Valdir S. Amato

Department of Infectious Diseases, Institute of Radiology, and Infectious and Parasitic Diseases Clinic, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, Medical School, São Paulo, Brazil; Division of Infectious and Parasitic Diseases, Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, Paraná, Brazil

Abstract. Studies evaluating radiologic aspects, local complications, and structural alterations of the paranasal sinus in patients with mucosal leishmaniasis (ML) are lacking. The aim of this study was to analyze alterations of the paranasal sinuses in patients with ML by using computed tomography (CT) scans. This prospective study evaluated 26 patients in Brazil with ML from December 2008 through June 2009. All patients underwent CT scans of the paranasal sinuses. Paranasal thickening was observed in 25 patients (96%). Nasal perforation was observed in 17 patients (65%). Those patients who received re-treatment showed more abnormalities on CT scan than cured patients ($P < 0.05$). Complications of ML are not limited to the nasal mucosa but extend to the paranasal sinuses. Mucosal thickening, opacified air cells, bony remodeling, and bony thickening caused by inflammatory osteitis of the sinus cavity walls are CT findings suggestive of chronic sinusitis.

INTRODUCTION

The global incidence of tegumentary leishmaniasis is increasing. Nevertheless, leishmaniasis is a neglected disease. Financial donors, public-health authorities, and medical professionals have shown little interest in implementing activities to investigate, prevent, or control the disease.¹ Mucosal leishmaniasis (ML) is the most severe form of this disease because of its progressive lesions that can destroy cartilage and osseous structures of the face, pharynx, and larynx.^{2,3}

The natural history of this disease and its complications were well described by Phillip Marsden in 1986.⁴ However, there have been no studies that evaluated the structural alterations of the face and paranasal sinuses by using radiologic methods. Moreover, the incidence of sinusitis is not described, although the most common symptoms of patients are related to nasal discharge, epistaxis, posterior drainage, and rhinorrhea.⁵ The absence of studies that evaluated radiologic aspects, local complications, and structural alterations of the paranasal sinus led us to perform a study to determine the radiologic alterations of the paranasal sinuses in patients with ML by using computed tomography (CT).

MATERIALS AND METHODS

Patients. In this prospective study, we evaluated 26 patients with ML who were admitted to the Leishmaniasis Ambulatory at the Hospital das Clínicas (University of São Paulo) in São Paulo from December 2008 through June 2009. The diagnostic approach for ML included clinical examination, the Montenegro skin test, serologic analysis, and mucosal biopsy. A fiberoptic examination of the nose, nasopharynx, oropharynx, and larynx was performed in all patients. Patients with active mucosal involvement (one or more of hyperemia, edema, erosion, or a granulomatous aspect at the palatal, pharyngeal mucosa, and laryngeal mucosa) were classified as having the

active mucosal form of the disease. The disease was confirmed by biopsy that showed *Leishmania* at the mucosal site as determined by immunohistochemical analysis or Giemsa staining of amastigotes.⁶ Grocott- and Ziehl-Nielsen-stained smears were prepared to exclude fungal or mycobacterial infection.

After diagnostic confirmation, all patients were treated according to the clinical protocol as described, which considers N-methyl-glucamine as the drug of first choice.⁵ Cure was defined as total healing of mucosal lesions as determined by otorhinolaryngologic and fiberoptic examinations up to one year after the end of therapy. Failure was defined as the absence of improvement of a lesion after therapy or the return of the treated lesion before one year. Lesions that showed an improvement after therapy but did not heal completely were also considered to be failures. Recurrence was considered to be new lesions or the return of the treated lesion after one year of the therapy.

This study was reviewed and approved by the Ethics Board of the Faculty of Medical Sciences, São Paulo.

Clinical findings. The epidemiologic and clinical findings of all patients were evaluated according to age, sex, race, region of origin, scar from previous cutaneous leishmaniasis, comorbidities, symptoms, and lesion location.

Laboratory tests. All patients were subjected to a Montenegro skin test and a mucosal biopsy. The Montenegro skin test was performed with an intradermal injection of *Leishmania amazonensis* OMS MHOM/BR/73/M2269; Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiologia, Piraquara, Paraná, Brazil), and the size of the skin response was measured after 48 hours. The diameter of induration was measured in millimeters (> 5 mm was considered a positive result).

Immunohistochemical analysis for detection of *Leishmania* antigens was performed as described by using antibodies from *L. chagasi* (provided by Heitor Andrade Jr., Instituto de Medicina Tropical, São Paulo, Brazil).⁷

Radiologic aspects. Computed tomography scans of the paranasal sinuses were obtained for all patients. The examinations were performed by using a 16-channel multidetector scanner (IDT16; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) without contrast media with the following parameters: 120 kV, 100 mA, a rotation time of 0.75 seconds in the axial

*Address correspondence to Felipe F. Tuon, Infectious and Parasitic Diseases Clinic, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 4° Andar, Sala 4028 - ICHC, Cerqueira César, 05403-010, São Paulo, Brazil. E-mail: fltuon@gmail.com

plane, a slice thickness of 1 mm, and an increment of 0.5 mm with bone and standard algorithms of reconstruction. Extrasinusoidal abnormalities were observed in nine patients; for these patients, another CT scan was obtained by using intravenous contrast media (Iobitridol, Henetix 300; Guerbet, Rio de Janeiro, Brazil) at a dose of 1.5 mL/kg.

The volumetric data was transferred to a workstation, and multiplanar reconstructions (axial, coronal, and sagittal planes) were obtained. All CT scans were analyzed by a radiologist who was unaware of the clinical condition of the patient (treated or untreated). The radiologist evaluated the grade of opacification of the paranasal sinuses (sinusopathy) and ostio-meatal complexes, and the presence of any abnormality that could be related to leishmaniasis such as foci of erosion of the nasal septum; deformity of the nasal pyramid; or cutaneous, subcutaneous, or mucosal lesions.

Sinusopathy was graded according to the Lund-McKay system, which establishes a value for the grade of opacification for each sinus system and for the ostio-meatal complexes (Table 1).⁸

Statistical analysis. This study was essentially descriptive. Continuous data are expressed as means or medians with SD values or ranges. Frequencies are expressed as percentages. A cross-table analysis using chi-square and Fisher tests was performed to compare patients with recurrent disease and those who were cured. All tests were performed using Epi-Info software (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA). A *P* value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

General data. The mean age of the 26 patients was 57.8 years (range = 25–80 years). Of the 26 patients, 12 were men and 14 were women. Twelve patients were Caucasian and 14 patients were of African descent. Twelve (46.2%) patients were from northeastern Brazil. Fourteen (53.8%) patients had scars from previous cutaneous lesions (Table 2).

The most common symptoms were nasal obstruction (88.5%), epistaxis (65.4%), and rhinorrhea (50%) (Table 3). The nasal septum was the most common site of mucosal lesions (92.3%), but 10 patients (38.4%) showed lesions in other sites (pharynx and larynx).

Radiologic findings. Thickening of the paranasal sinus was observed in 25 patients (96%). Nasal perforation was described in 17 patients (65%), and the CT scan showed collapse of the nasal pyramid in 3 patients (11.5%). Other findings included alterations of the nasal conchae (n = 8, 30%),

TABLE 1
Radiologic grading of the sinus system according to the Lund-McKay system*

Sinus system	Left	Right
Maxillary		
Anterior ethmoid		
Posterior ethmoid		
Sphenoid		
Frontal		
Osteomeatal complex		
Total score for each side		

*Scores: Sinuses: 0 = no alterations; 1 = partial opacification; 2 = total opacification; Osteomeatal complex: 0 = not occluded; 2 = obstructed.

TABLE 2
General data from 26 patients in São Paulo, Brazil with mucosal leishmaniasis

Characteristic	No.	%
Median age, years (range)	26	57.8 (25–80)
Sex		
M	12	46.2
F	14	53.8
Race		
African descent	4	15.3
Caucasian	12	46.2
Region		
Northeast	12	46.2
Southeast	8	30.8
North	1	3.8
South	3	11.5
Center-west	2	7.7
Comorbidities		
Hypertension	15	57.6
Diabetes	1	3.8
Previous cutaneous lesion	14	53.8

retention cyst/polyp of the maxillary sinus (n = 4, 15%), and bilateral mastoidopathy (n = 2, 8%). Less frequent alterations included erosion of the nasolacrimal duct, erosion of the nasal bone, osteitis of the paranasal sinuses, and thickening of the soft palate and the nasal wings (each alteration corresponding to n = 1, 4%). More details are shown in Table 4. Examples of radiologic findings are shown in Figure 1 and Figure 2.

Lund-McKay scoring differed for patients given re-treatment compared with those without previous treatment: scores of 6.0 (95% confidence interval = 5.29–6.70) and 4.3 (95% confidence interval = 3.58–5.12), respectively (*P* < 0.05).

DISCUSSION

We evaluated radiologic findings for patients with ML in São Paulo, Brazil by using CT. In our study, CT scans showed mucosal thickening of at least one of the paranasal sinuses in all but one patient. This finding suggests that the disease in patients with ML is not limited to the nasal mucosa but extends to the paranasal sinuses. Mucosal thickening, opacified air cells, bony remodeling, and bony thickening caused by inflammatory osteitis of the sinus cavity walls are CT findings suggestive of chronic sinusitis. Bony erosion can also occur in severe cases.⁹

TABLE 3
Symptoms of patients with mucosal leishmaniasis in São Paulo, Brazil

Symptoms/mucosal leishmaniasis site	No.	%
Nasal obstruction	23	88.5
Epistaxis	17	65.4
Rhinorrhea	13	50.0
Odynophagia	11	42.3
Coryza	7	26.9
Itching	7	26.9
Facial pain	5	19.2
Headache	3	11.5
Hyposmia	3	11.5
Posterior drainage	1	3.8
Anatomic form of mucosal leishmaniasis		
Septal/nasal	14	53.8
Septal/nasal with palatal	10	38.5
Palatal	2	7.7
Total	26	100.0

TABLE 4
Radiologic findings of patients with mucocutaneous leishmaniasis in São Paulo, Brazil

Finding	No.	%
Paranasal thickness from paranasal sinus	25	96
Nasal perforation	17	65
Alterations of the nasal conchae	8	30
Retention cyst/polyp of the maxillary sinus	4	15
Collapse of the nasal pyramid	3	11.5
Erosion of the lacrimal duct	1	4
Erosion of the nasal bone	1	4
Bilateral mastoidopathy	2	8
Osteitis of paranasal sinuses	1	4
Thickening of the soft palate	1	4
Thickening of the nasal wings	1	4

The pathophysiology of paranasal involvement remains unclear. Mucosal thickening may be caused by direct infection of the sinus mucosa by the *Leishmania* protozoan, which can live in the mucosa despite scar cicatrization.¹⁰ Another hypothesis is chronic inflammation with continuous expression of tumor necrosis- α *in situ* after cicatrization of the mucosal lesion, as described.⁶ A third hypothesis is chronic sinusitis secondary to obstruction of the natural drainage pathways of the paranasal sinuses. Direct infection of the sinus mucosa by the parasite, which would require surgical procedures to obtain sinus mucosal biopsy specimens, was not investigated in the present study. Most of our patients did not satisfy the formal indication for sinus surgery. We believe that these three hypotheses are simultaneously present and contribute to paranasal thickening.

Obstruction of the sinus ostium or drainage pathways may occur in some patients with mucosal leishmaniasis who have inflammatory or cicatricial lesions that extend to the lateral nasal wall in the region of the middle meatus or the esphenothmoidal recess. Obstruction of these key drainage regions may lead to stasis of secretions inside the sinuses, resulting in chronic sinusitis. In some patients in our study, massive destruction of the nasal structures led to the formation of a large nasal cavity, scarring and thickening nasal mucosa including the lateral nasal wall, and opacification of the paranasal sinuses.

It is important to comment on the relevance of mucosal thickening in the interpretation of sinus disease. Mucosal thickening may occur after a virus infection in an upper airway, even in asymptomatic patients.¹¹ It may also be secondary to surgical intervention in the paranasal sinuses. In our study, none of the patients had a virus infection in an upper airway, acute worsening of nasal symptoms by the time the CT scan was obtained, or a history of previous sinus surgery.^{11,12}

FIGURE 1. A, Axial computed tomography (CT) scan of a patient showing erosion of the nasal septum (arrow). B, Axial CT scan of another patient showing destruction of the nasal septum associated with mucosal thickening of the nasal fossae and complete obliteration of the maxillary sinuses with thickening of their bony walls. C, Axial CT scan showing integrity of the nasal septum.

FIGURE 2. A, Axial computed tomography (CT) scan of a patient showing diffuse thickening of the nasal wings with collapse of the nasal pyramid (arrow) and erosion of the nasal septum. B, Axial CT scan of another patient showing erosion of the nasal septum and obliteration of the left nasolacrimal duct (arrow) and thickening of the bony walls of the paranasal sinuses.

The mucosal thickening described is a CT finding that suggests chronic rhinosinusitis. This entity occurs in 16% of the American population, and is the second most common chronic disease in this population.^{13,14}

We did not include a control group to determine if ML is a risk factor for chronic rhinosinusitis. However, mucosal thickening in the patients (96%) was superior to results of any epidemiologic studies.

Although we cannot exclude the possibility that the paranasal sinus changes found in our patients were caused by other factors or were even incidental, the high prevalence of these findings in our study suggests the need to further investigate the pathogenesis of sinus involvement in such patients.

Received February 6, 2010. Accepted for publication April 29, 2010.

Authors' addresses: Raphael A. Camargo, Rui Imamura, and Antonio C. Nicodemo, Department of Infectious Diseases, University of São Paulo, Medical School, São Paulo, Brazil. Felipe F. Tuon, Department of Infectious Diseases, University of São Paulo, Medical School, São Paulo, Brazil and Division of Infectious and Parasitic Diseases, Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, Paraná, Brazil. Daniel V. Sumi, Eloisa M. Gebrim, and Giovanni G. Cerri, Institute of Radiology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, Medical School, São Paulo, Brazil. Valdir S. Amato, Infectious and Parasitic Diseases Clinic, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, Medical School, São Paulo, Brazil.

REFERENCES

- Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S, 2007. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 7: 581–596.
- Amato VS, Boulos MI, Amato Neto V, Filomeno LT, 1995. The use of a silicone T tube for the treatment of a case of American mucocutaneous leishmaniasis with tracheomalacia. *Rev Soc Bras Med Trop* 28: 129–130.
- Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC, 2008. Mucosal leishmaniasis: current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop* 105: 1–9.
- Marsden PD, 1986. Mucosal leishmaniasis ("espondia" Escamei, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 80: 859–876.
- Amato VS, Tuon FF, Imamura R, Abegão de Camargo R, Duarte MI, Neto VA, 2009. Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 23: 1026–1034.
- Amato VS, Andrade HF, Amato Neto V, Duarte MI, 2003. Short report: persistence of tumor necrosis factor- α *in situ* after

- lesion healing in mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 68: 527-528.
7. Amato VS, Tuon FF, de Andrade HF, Bacha H, Pagliari C, Fernandes ER, Duarte MI, Neto VA, Zampieri RA, Floeter-Winter LM, Celeste BJ, Oliveira J, Quiroga MM, Mascheretti M, Boulos M. 2009. Immunohistochemistry and polymerase chain reaction on paraffin-embedded material improve the diagnosis of cutaneous leishmaniasis in the Amazon region. *Int J Dermatol* 48: 1091-1095.
 8. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. 2007. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg* 137: 555-561.
 9. Emedicine Web site. 2009. *CT Scan, Paranasal Sinuses*. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/875244-overview>. Accessed October 11, 2009.
 10. Amato VS, de Andrade HF, Duarte MI. 2003. Mucosal leishmaniasis: *in situ* characterization of the host inflammatory response, before and after treatment. *Acta Trop* 85: 39-49.
 11. Havas TE, Motbey JA, Gullane PJ. 1988. Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114: 856-859.
 12. Moser FG, Panush D, Rubin JS, Honigsberg RM, Sprayregen S, Eisig SB. 1991. Incidental paranasal sinus abnormalities on MRI of the brain. *Clin Radiol* 43: 252-254.
 13. Collins JG. 1993. *Prevalence of Selected Chronic Conditions: United States, 1986-88. Vital Health Statistics 101-87*. Atlanta, GA: National Center for Health Statistics.
 14. Collins JG. 1997. *Prevalence of Selected Chronic Conditions: United States, 1990-1992. Vital Health Statistics 101-89*. Atlanta, GA: National Center for Health Statistics.